

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2682.

BALÁZS NÓRA

Klinikai neurológiai kutatások
című program

Programvezető: Dr. Kovács Tibor, egyetemi docens

Témavezető: Dr. Kovács Tibor, egyetemi docens

Epidemiológiai vizsgálatok demenciában

Doktori értekezés

Dr. Balázs Nóra

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovács Tibor PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Vajer Péter PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Hidasi Eszter PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Purebl György PhD, egyetemi docens

Tagok: Dr. Hidasi Zoltán PhD, egyetemi docens
Dr. Fazekas Gábor PhD, egyetemi docens

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS.....	5
1.1 A DEMENCIA DEFINÍCIÓJA, TÜNETEI.....	5
1.2 A DEMENCIA ETIOLÓGIÁJA	6
1.2.1 Alzheimer-kór.....	7
1.2.2 Vaszkuláris demencia.....	8
1.2.3 Lewy-testes demenciák	9
1.2.4 Frontotemporalis lebeny degeneráció spektrum	10
1.3 A DEMENCIA EPIDEMIOLÓGIÁJA.....	11
1.3.1 A demencia epidemiológiája Magyarországon.....	13
1.4 A DEMENCIA GYÓGYSZERES TERÁPIÁJA	13
1.4.1 Nootropikumok.....	15
1.4.2 Kolinészteráz-gátlók.....	15
1.4.3 Memantin.....	16
1.4.4 Aducanumab	16
1.5 A DEMENCIA EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATÁNAK MÓDSZEREI	16
1.6 A DEMENCIA FARMAKOEPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATÁNAK MÓDSZEREI.....	17
2. CÉLKITŰZÉSEK	19
2.1 A DEMENCIA ÉS AZ MCI MAGYARORSZÁGI ELŐFORDULÁSÁNAK VIZSGÁLATA	19
2.2 AZ ANTIDEMENCIA SZEREK FARMAKOEPIDEMIOLÓGIAI FELMÉRÉSE	19
3. MÓDSZEREK	20
3.1 A NEUROHUN ADATBÁZIS	20
3.2. DIAGNÓZISOK DEFINIÁLÁSA	20
3.3 A GYÓGYSZEREK KIVÁLASZTÁSA	21
3.4 A BETEGEK BEVÁLOGATÁSA	23
3.5 AZ ADATBÁZIS VALIDÁLÁSA	24
3.6 AZ ADHERENCIA ÉS PERZISZTENCIA VIZSGÁLATA.....	25
3.7 STATISZTIKAI ELEMZÉS.....	26
4. EREDMÉNYEK	28
4.1 AZ ADATBÁZIS VALIDÁLÁSA	28
4.2 DEMENCIA EPIDEMIOLÓGIA	28
4.2.1 A demencia és az MCI előfordulásának becslése, kapcsolata.....	28
4.2.2 A demencia típusok összehasonlítása	30
4.3 FARMAKOEPIDEMIOLÓGIAI ELEMZÉSEK	34
4.3.1. Leíró analízis.....	34
4.3.2 A gyógyszeres terápiák összehasonlítása	35
4.3.3 Adherencia és perzisztencia.....	39

5. MEGBESZÉLÉS.....	42
5.1 AZ ADATBÁZIS ALKALMAZHATÓSÁGA	42
5.1.1 A diagnózist befolyásoló tényezők	42
5.1.2 A BNO alapú meghatározás	43
5.2 EPIDEMIOLOGIAI FELMÉRÉS	44
5.2.1 Demencia és MCI előfordulása.....	44
5.2.2 A demencia előfordulása szakellátók szerint vizsgálva	46
5.2.3 Életkor és nemek szerinti megoszlás.....	47
5.2.4 Diagnózist követő túlélés	47
5.3 FARMAKOEPIDEMIOLOGIA FELMÉRÉS	48
5.3.1 Antidemencia gyógyszerek alkalmazásának gyakorisága	49
5.3.2 Az antidemencia készítmények hatása a túlélésre	51
5.3.3 Adherencia és perzisztencia ChEi-k esetén	52
5.4 A VIZSGÁLATOK KORLÁTAI ÉS ERŐSSÉGEI	53
6. KÖVETKEZTETÉSEK	54
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	55
8. SUMMARY	56
9. IRODALOMJEGYZÉK	57
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	76
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	77

Rövidítések jegyzéke

A β	Béta-amiloid
AK	Alzheimer-kór
APP	Amiloid prekursor protein
ATC	Anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer (Anatomical Therapeutic Chemical Code)
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BPSD	Viselkedési tünetek demenciában (behavioral and psychological symptoms of dementia)
bvFTD	Viselkedés variáns frontotemporális demencia
CADASIL	Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CBS	Corticobasalis szindróma
ChEi	Kolinészteráz gátló (cholinesterase inhibitor)
CI95	95%-os konfidencia intervallum (95% confidence interval)
CT	Komputertomográfia (Computed tomography)
DLTD	Diffúz Lewy-testes demencia
EH	Esélyhányados
FTD	Frontotemporális demencia
FTD-MND	Frontotemporális demencia-motoneuron betegség
FTLD	Frontotemporális lebeny degeneráció
FUS	Fused in sarcoma fehérje
HBCs	Homogén betegségcsoportok
KSH	Központi Statisztikai Hivatal

LTD	Lewy-testes demencia
MCI	Enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment)
MMSE	Mini Mentál Teszt (Mini-Mental State Examination)
MRI	Mágnesesrezonancia-képképzés (Magnetic Resonance Imaging)
nfvPPA	Non-fluens variáns primer progresszív afázia
NIA-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NMDA	N-metil-D-aszpartát
OECD	Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PDC	lefedett napok aránya (proportion of days covered)
PKD	Parkinson-kóros demencia
PPA	Primer progresszív afázia
PSEN	Preszenilin
PSP-S	Progresszív supranuclearis paresis
REM	Rapid eye movement (alvásfázis)
SD	Standard deviáció
svPPA	Szemantikus variáns primer progresszív afázia
TAJ	Társadalombiztosítási azonosító jel
TDP-43	Transactive response DNS-kötő protein 43
UK	Egyesült Királyság (United Kingdom)
USA	Amerikai Egyesült Államok (United States of America)
VaD	Vaszkuláris demencia

1. Bevezetés

1.1 A demencia definíciója, tünetei

A neurodegeneratív betegségek progresszív, irreverzibilis idegsejtpusztulás okozta kórképeket foglalnak magukba. Klinikailag a tünetek átfedésével különféle mozgászavar és demencia képében jelentkeznek (1). A demencia kognitív deficittel és lebenytünetekkel járó szindróma (1. táblázat), mely a beteg mindennapi aktivitásában vagy munkájában zavart okoz (2). A neuropszichológiai tesztekkel mérhető károsodással bíró, de a mindennapi aktivitást nem korlátozó állapot leírására az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) fogalmát vezették be (4).

1. Táblázat A demencia főbb tünetei (3)

BPSD - behavioral and psychological symptoms, viselkedési tünetek

Kognitív zavar	BPSD	Alvás	Fizikális eltérés
<ul style="list-style-type: none"> • Rövidtávú memóriazavar • Hosszútávú memóriazavar (késői stádium) • Végrehajtási funkciók zavara • Téri-vizuális zavar • Nyelvi zavarok: <ul style="list-style-type: none"> ◦ anomia ◦ szemantikus deficit ◦ afázia (fluens, non-fluens, logopeniás) 	<ul style="list-style-type: none"> • Agresszió • Diszinhibíció • Agitáltság • Szorongás • Felhangoltság • Irritabilitás • Depresszió • Apátia • Érzéksalódás • Hallucináció • Anosognosia 	<ul style="list-style-type: none"> • Megváltozott alvás-ébrenlét ciklus • REM (Rapid eye movement) alvászavar 	<ul style="list-style-type: none"> • Járászavar • Parkinsonismus • Epilepsziás görcs • Myoclonus • Dysarthria • Dysphagia • Inkontinencia

A demencia kritériumai közé tartozik a mindennapi aktivitásra gyakorolt hatás mellett

- az életkor, iskolázottság mellett elvárható kognitív funkcióban romlás dokumentálható
- delírium vagy más pszichiátriai kórkép nem magyarázza a változást
- az anamnézis és a neuropszichológiai vizsgálat is igazolja a deficitet
- a rövidtávú memóriazavar, végrehajtó, téri-vizuális, nyelvi funkciók zavara vagy személyiség- ill. magatartászavar közül legalább kettő fennáll (5).

1.2 A demencia etiológiája

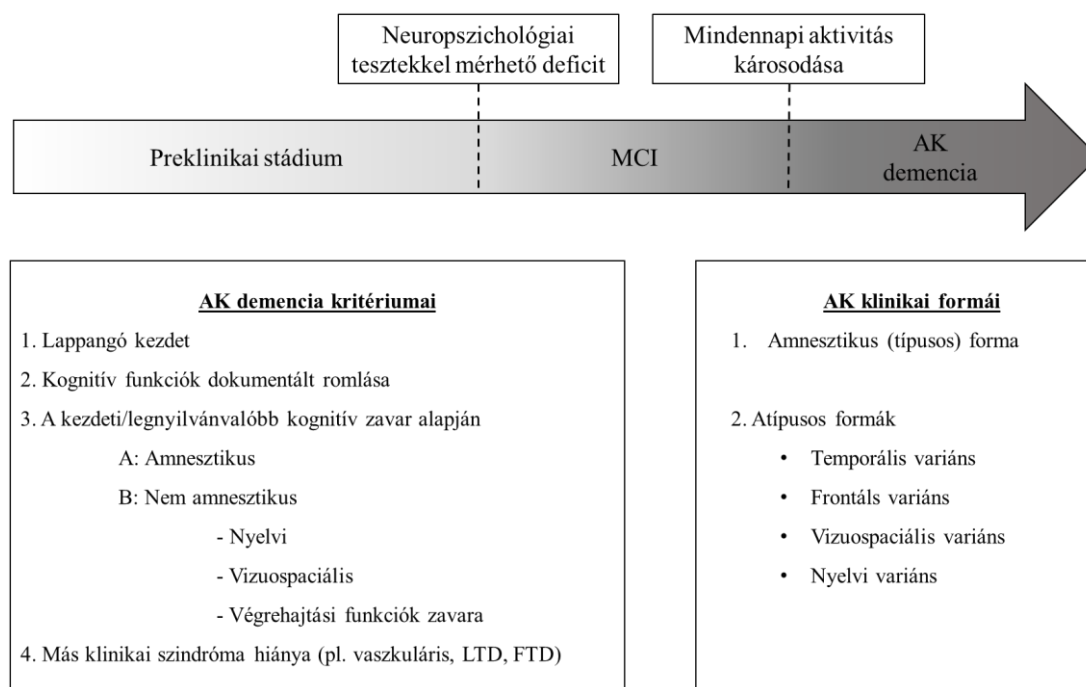
A szinaptikus diszfunkcióhoz, neuron- és gliasejt pusztuláshoz többféle patomechanizmus vezethet. Toxikus (6,7), infektív (8,9), metabolikus (10,11), traumás (12) vagy vaszkuláris károsodások mellett intra- és extracelluláris kóros fehérjék felszaporodása a degeneratív eredetű demenciákra jellemző. A degeneratív kórképekben azonosított aggregátumokat képző fehérjék a béta-amiloid ($A\beta$), a tau, az α -szinuklein, a TAR DNS-kötő protein 43 (TDP-43), a fused in sarcoma (FUS) és a prion protein (13). A neurodegeneratív kórképek a domináló proteinek alapján négy fő patológiai csoportba oszthatók, melyek az Alzheimer-kór (AK), a frontotemporális lebeny degeneráció (FTLD) spektrum, a Lewy-testes és a prion betegségek. A patológiai csoportokba egymással átfedő, változatos klinikai képet mutató kórállapotok sorolhatók (14). Az életkor előrehaladtával a vaszkuláris rizikófaktorok és a fehérje aggregátumok megjelenése egyre növekvő tendenciát mutat, a kettős vagy többes patológia egyre gyakoribbá válik (15). Ezzel összhangban az AK klinikai diagnózisú betegek nagyjából csak 40-50%-ánál igazolható tiszta AK neuropatológia, többségükönél vaszkuláris léziók, illetve egyéb proteinopátiák (leggyakrabban szinukleinopátia vagy TDP-43 proteinopátia) jelenléte is kimutatható (16-18). A vaszkuláris demencia (VaD) rizikófaktorai (így a magasvérnyomás és a cukorbetegség) az AK kialakulásának kockázatát is fokozzák (19,20). A keveredő degeneratív és nem degeneratív folyamatok még a biomarkereken alapuló differenciáldiagnosztikát is megnehezítik, jelenleg még mindig neuropatológiai (autopsziás) a degeneratív idegrendszeri betegségek definitív diagnózisa (21). A klinikai kép, neuropszichológiai tesztek (22,23), képalkotó eljárások

(24), likvor biomarkerek (25), genetikai vizsgálatok (26) kombinált alkalmazása jelentős előrelépést jelentenek a minél pontosabb *in vivo* diagnosztikában (27,28).

1.2.1 Alzheimer-kór

Az extracelluláris A β felhalmozódás a szenilis plakkokat, az intracelluláris hiperfoszforilált tau a neurofibrilláris kötegeket alkotja. A két zárványtest együttes jelenléte eredményezi az AK patológia kialakulását és szükséges a betegség neuropatológiai diagnózisához (13). A tau depozitumok megjelenése megelőzi a szenilis plakkok lerakódását (29), felhalmozódásuk a klinikai tünetek megjelenése előtt évtizedekkel elkezdődik (30). A kóros fehérje depozitumok hatására a vezető neurokémiai változás a kolinerg jelátvitel károsodása, mely elsősorban a bazális előagy kolinerg magokat és azokat az amygdalával, hippocampus-szal, entorhinalis kéreggel, neocortexszel összekapcsoló pályákat érintő nagyfokú szinaptikus diszfunkció, neuron pusztulás miatt alakul ki (31).

A NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) 2011-ben kidolgozta az AK klinikai kritériumrendszerét, három különböző stádiumot megkülönböztetve: a preklinikai (32), az MCI (33) és az AK demencia (5) állapotát (**1. ábra**).



1. ábra Az AK diagnosztikai kritériumai és klinikai formái, (27) alapján, módosítva

Típusos formában az amnesztikus funkciózavar részeként az epizodikus memória kifejezett, korai károsodása jellemző, amihez a betegség előrehaladtával a nyelvi és végrehajtási domének érintettsége is társul (34). A tau fehérje depozitumok megjelenése a hippocampusok és a mediális temporális lebeny érintettségével indul, majd az aggregátumok lerakódása fokozatosan terjed a temporo-parietális kéreg felé (35). Jellemző a kétoldali, szimmetrikus medialis temporalis túlsúlyú atrófia és csökkent glükóz metabolizmus (36). Atípusos AK formákban nyelvi, viselkedési, vizusopaciális tünetek dominálnak a bevezető szakaszban (1.ábra), így elkülönítésük egyéb neurodegeneratív eredetű demenciától nehéz lehet.

Az AK 95%-a sporadikus, 65 éves kor felett kezdődő, a fennmaradó 5%-ot a korábbi életkorban (általánosságban 30-50 éves kor között kezdődő) familiáris és sporadikus formák teszik ki (2). A familiáris AK háttérében az amiloid prekursor protein (APP), a preszenilin (PSEN)-1 és PSEN-2 gének kb. 230 különböző patogén mutációját azonosították, melyek az APP megváltozott szintézise, proteolízise révén túlzott A β felhalmozódáshoz vezetnek (37).

1.2.2 Vaszkuláris demencia

A kognitív deficit háttérében globális vagy fokális vaszkuláris léziók (elégtelen agyi perfúzió, kísérbetegség, stratégiai vagy territoriális infarktusok, különböző vérzések) állhatnak (38). Stroke-ot követően három hónapon belül az érintettek 15-30%-ban alakul ki demencia (39). A lokalizáció, a méret és a károsodások száma befolyásolja a tünetek súlyosságát, bár az infarktusok száma jelentősebb hatással bír a kognitív deficitre, mint egy nagyobb méretű lézió önmagában (40). Az AK-hoz hasonlóan, a tiszta VaD-ot eredményező genetikailag determinált CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) szindróma esetén is megfigyelhető a kolinerg jelátvitel zavara (41,42).

A kísérbetegség okozta léziók döntően szubkortikális károsodást eredményeznek, károsítva a frontális lebeny és a bazális ganglionok közötti frontostriatalis körök összeköttetéseit, mely hatására a figyelmi és végrehajtó funkciók, tervezés, információfeldolgozás zavara alakul ki (43). Egyéb kognitív domének, mint a memória, a nyelv vagy a praxis eltérő mértékben érintettek. BPSD tünetek megjelenése VaD esetén

is gyakori, habár a negatív tünetek, mint a depresszió vagy az apátia számottevőbbek a hallucinációkhoz, téveszmékhez képest (44,45).

Mint minden demenciában, VaD esetén is elengedhetetlen koponya képalkotó vizsgálat elvégzése a megfelelő diagnosztikához, amelynek alá kell támasztania a klinikailag mérhető kognitív deficittel korreláló cerebrovaszkuláris károsodás jellegét és mértékét. A CT (komputertomográfia, computed tomography) elégséges kiterjedt fehérállományi károsodás, definitív infarktus esetén, de az MRI (mágnesesrezonancia-képalkotás, Magnetic Resonance Imaging) precízebb információt ad a lokalizációról és a kiterjedtség fokáról egyaránt (24).

A különböző etiológiájú és elhelyezkedésű léziók, a sokszor nem ismert társuló degeneratív patológia ismeretének hiánya, a lokalizációtól is függő, színes tünettann miatt nehéz egységes kritériumrendszert alkotni VaD és vaszkuláris eredetű MCI esetén (46).

1.2.3 Lewy-testes demenciák

A Lewy-testek α -szinuklein tartalmú intracelluláris zárványtestek jelenléte (13), az egymással átfedő klinikai képet mutató diffúz Lewy-testes demencia (DLTD) és a Parkinson-kór demencia (PKD) neuropatológiai diagnosztikai feltételei (2). A DLTD alapvető klinikai kritériumai (47)

- fluktuáló éberség és kognitív funkciók (főként a figyelem területén)
- vizuális hallucinációk (a betegség korai szakaszában megjelenve)
- REM alvászavar rendellenességek
- parkinsonizmus tünetei (bradykinesia, rigor, nyugalmi tremor) közül legalább egy megléte

A diagnózist támogatja az antipszichotikumokra adott kifejezett érzékenység (mely a hallucinációk és parkinsonizmus mértékének fokozódásában nyilvánul meg), a tartási instabilitás, a gyakori elesések, syncope vagy egyéb átmeneti nem-reszponzív epizódok, súlyos autonóm diszfunkció, hypersomnia, hyposmia és BPSD tünetek (elsősorban nem vizuális hallucinációk, téveszmék, apátia, depresszió) jelenléte (47). Általánosságban elmondható, hogy a PKD már jól körülírt Parkinson-kór tüneteket követően megjelenő

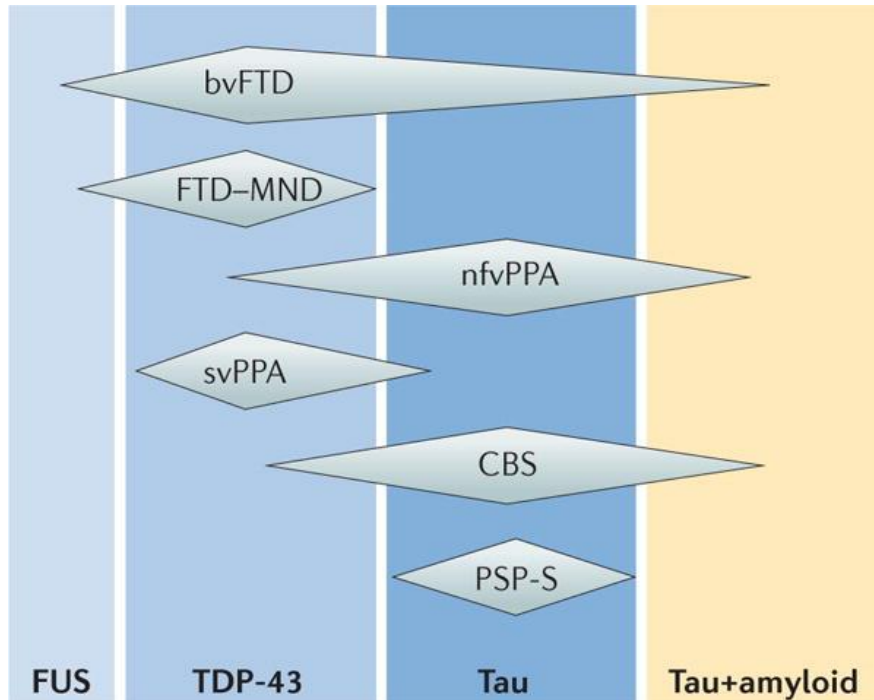
kognitív deficit, míg DLTD esetén a kognitív károsodás a parkinsonizmus megjelenését megelőzi vagy azt követő egy éven belül alakul ki (47,48).

A Lewy-testek, az AK-ban jellemző tau proteinhez hasonlóan szintén szerepet játszanak a bazális előagyi kolinerg magok károsításában. A kolinerg hipofunkció súlyosabb PKD-ban, mint DLTD-ben, és mindkettőben meghaladja az AK-ban megfigyeltet (49).

1.2.4 Frontotemporalis lebeny degeneráció spektrum

A négy fő patológiai csoport közül az FTLD spektrum a legheterogénebb neuropatológia és klinikai kép tekintetében egyaránt (2. ábra). A kognitív funkciók közül főként a viselkedési, nyelvi és végrehajtó domének érintettek, gyakoriak a különböző jellegű mozgatórendszeri tünetek, mint a többnyire szimmetrikus, levodopa szubsztitúcióra érdemben nem enyhülő parkinsonizmus, például progresszív supranuclearis paresisben, vagy a centrális és perifériás motoneuronok pusztulása a frontotemporalis demencia-motoneuron betegség esetén (50). FTD-k esetén a kolinerg rendszer relatíve megkímélt (51).

Az FTD-k esetén akár 30% körül is lehet a családi halmozódás mértéke (52), több felelős gén kimutatása is a mindennapi diagnosztika része, de ezeken túl, habár az egyes szindrómák klinikai definíciói jól kidolgozottak (53-56), a patológiai alapjuk *in vivo* meghatározása jelenleg még nem lehetséges. Az FTD-k közötti differenciálást tovább bonyolítja a köztudatban és részben az irodalomban, de még a Betegségek Nemzetközi Osztályozásában (BNO) is jelenlévő nevezéktani diszkrepancia, miszerint a Pick betegséget és az FTD-t egymás szinonimájaként használják, holott a Pick betegség egy neuropatológiai fogalom, a tau proteinekből álló Pick-testek által előidézett sejtpusztulást jelöli (57).



2. ábra Lehetséges klinikopatológiai korrelációk az FTLD szindrómákkal (2), a Springer Nature kiadó engedélyével, módosítás nélkül

Adott klinikai képet eltérő fehérjék felhalmozódása is kialakíthat, pl. az AK patológiának megfelelő A β +tau a Parkinson-szindrómák közé is sorolt corticobasalis szindróma képét is előidézhetheti a típusos formák mellett. Rövidítések: bvFTD – viselkedés variáns frontotemporális demencia, FTD-MND – frontotemporális demencia-motoneuron betegség, nfvPPA – non-fluens variáns primer progresszív afázia, svPPA – szemantikus variáns primer progresszív afázia, CBS – corticobasalis szindróma, PSP-S – progresszív supranuclearis paresis

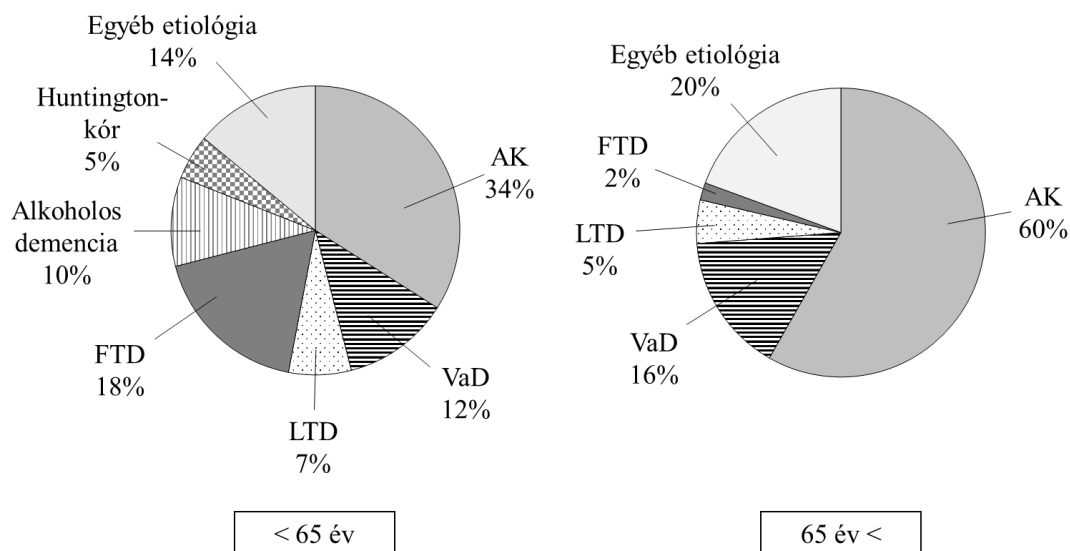
1.3 A demencia epidemiológiája

Az életkor előrehaladtával a demencia prevalenciája folyamatosan nő, 90%-ban a 65 év feletti populációt érinti (2). Azt feltételezték, hogy az idő előrehaladtával a demencia nem és életkor specifikus prevalenciája változatlan, azonban a növekvő várható élettartam és az öregedő társadalmak miatt a rizikócsoporthoz tartozók létszáma nő, ezáltal világszerte egyre fokozódik az érintettek száma; ennek ellenére több országban is a demencia incidenciájának stagnálását vagy akár csökkenését tapasztalják (58,59). Egyes országokban (pl. Anglia, Skócia) a vezető halálokok közé tartozik, ezáltal az öregedő

társadalmakban világszerte egyre kifejezettebb szociális, egészségügyi és gazdasági terhet jelent (60, 61). Becslések szerint 2015-ben 45-50 millió ember élt valamilyen típusú demenciával abban az évben 818 milliárd dolláros összköltséget generálva, és várhatóan számuk 2050-re közel megháromszorozódhat (62).

Az AK a leggyakoribb demencia, az összes eset nagyjából 60%-t teszi ki (2). A 65 év feletti korosztályban a VaD és Lewy-testes demenciák követik (63,64), míg a fiatalabb populációnál a frontotemporális demencia előfordulása a második leggyakoribb az AK után (65) (3. ábra).

A demenciával élők a betegség progressziójának következtében egyre nagyobb mértékben szorulnak gondozóik segítségére, a diagnózist követően a medián idő az ápolási intézeti ellátásig 3,9 év, melyre befolyással van a beteg életkora, családi állapota, mozgáskorlátozottsága, társbetegségek miatt szükséges ill. antidemencia gyógyszerelése (67).



3. ábra A különböző etiológiájú demenciák előfordulása, (2,63-66) alapján

Az eltérő etiológiájú demenciák előfordulásának megoszlása eltérő a fiatalabb és idősödő populációban. Rövidítés: LTD – Lewy-testes demencia

Bármilyen etiológiájú demencia diagnózist követően a betegek várható túlélése 3,2-6,6 év közötti (68). A 60-70 éves életkorban diagnosztizált AK-t követő medián túlélés 7-10, míg 90 év felett kevesebb, mint 3 év (69). VaD esetén a várható túlélés mindössze 3-5 év (70).

1.3.1 A demencia epidemiológiája Magyarországon

A közép-kelet-európai régióból kevés adat érhető el a demencia előfordulásáról (71). A rendelkezésre álló elemzések alapján a régióban a prevalencia megegyezik a nyugat-európai országokban becslésekkel, ami a 60 év feletti populációban 7,1-7,3% (72,73). Magyarország populációját figyelembe véve ez megközelítőleg 160.000 főt jelent, amely közelít az Alzheimer Europe szervezet 2019-es becsléséhez (145.688 fő) (74).

A korábban készült magyarországi felmérések egy része idősotthonok lakói között végezték, a demencia pontos kategorizálása nélkül a lakók közel fele szenvedett legalább MCI mértékű kognitív deficitben (75). Egy másik elemzés nem adott becslést az összprevalenciára, de a VaD előfordulását gyakoribbnak találta az AK-hoz képest (76). Klinikai kritériumokat figyelembe vevő vizsgálat nem áll rendelkezésre a hazai VaD:AK arány becslésére, neuropatológiai elemzés alapján a vizsgált mintában 26,3% volt a tiszta AK, 17,3% a tiszta VaD és 49,2% a VaD mellé társuló AK patológia aránya (77).

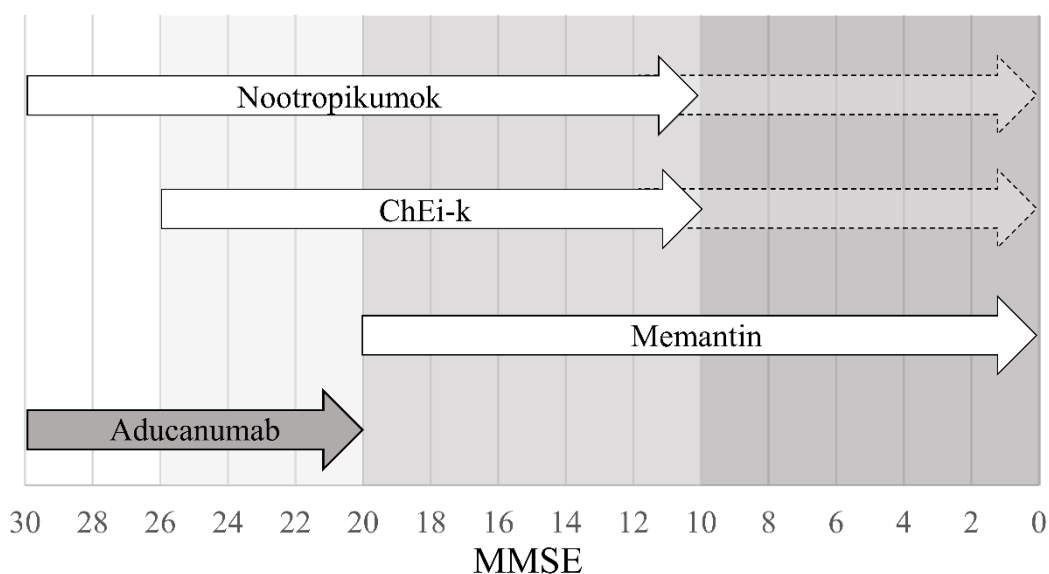
A vizsgálatok egy másik csoportját háziiorvosi praxisokban kis elemszámú (400-1500) mintákon végezték: véletlenszerűen kiválasztott praxisokban 55 év felettek körében mérték fel a demencia prevalenciáját majd az így nyert adatokat extrapolálták a teljes lakosság 55 év feletti populációjára, jelentősen felülbecsülve (530–917.000 fő) az érintettek számát (78-80).

1.4 A demencia gyógyszeres terápiája

A demencia terápiás lehetőségei az évtizedes kutatások ellenére is korlátozottak. A nem-gyógyszeres kezelés főként kognitív stimulációt és rehabilitációt, szociális támogatást, előrelátó anyagi és egészségügyi tervezést foglal magába (81). A jelenleg elterjedten hozzáférhető terápiák csak a tünetek enyhítésére alkalmazhatók, hatásukat az agy

károsodott neurotranszmitter rendszerein keresztül fejtik ki, lefolyást módosító gyógyszeres kezelés csak napjainkban kezd megjelenni a klinikai gyakorlatban (3).

A minél hatékonyabb kezelés érdekében a terápiát a lehető leghamarabb szükséges elkezdni. A nootropikumok már neuropszichológiai tesztekkel nem mérhető károsodással jellemzett szubjektív kognitív károsodásban is javasolhatók, illetve MCI és demencia stádiumokban is adhatók, de egységes irányelvek nem állnak rendelkezésre (82,83). A demencia szakaszában már objektív, pl Mini Mentál teszttel (MMSE) mérhető stádiumokban eszkaláció ajánlott: enyhe (MMSE: 26-20 pont) és középsúlyos (MMSE: 19-10 pont) esetekben kolinészteráz gátló (ChEi) készítmények javasoltak a kognitív funkciók, napi aktivitás, viselkedéssel kapcsolatos tünetek enyhítésére (84), a középsúlyos stádiumtól a ChEi készítmények mellé vagy önállóan memantin bevezetése is indokolt (85). A lefolyást módosító aducanumab csak MCI vagy enyhe demencia stádiumban diagnosztizált esetekben kezdhető (86) (4.ábra).



4. ábra Az Alzheimer-kór kezelési lehetőségei

A nootropikumok és ChEi-k esetén a szaggatott nyilak jelölik, hogy a még korábbi stádiumban megkezdett, de a betegség progressziója miatt kialakult súlyos demencia esetén folytatásuk lehetséges, ChEi-k esetén javasolt is (85), azonban az abban a stádiumban felfedezett betegeknél megkezdésük elsődleges terápiának nem javasolható.

1.4.1 Nootropikumok

A piracetamnak, a vinpocetinnek, a ginkgo alkaloidáknak és a nicergolinnak dokumentált pozitív hatása van kognitív károsodásokban (87-89), sőt egy vizsgálat (90) alapján a piracetam, a ginkgo és néhány ergot alkaloid származék a betegek túlélését is javítja degeneratív és vaszkuláris demencia esetén. Ezen készítmények hatásmechanizmusa sokrétű, többek közt fokozzák az agyi vérátáramlást ill. a kolinerg és katekolamin neurotranszmitter funkciót, gátolják a vérlemezke aggregációt, antioxidáns hatással bírnak (91). A Magyarországon érvényben lévő alkalmazási előiratok alapján a nicergolin AK, PKD és VaD esetén is, a ginkgo AK és VaD kezelésére javasolható, míg a piracetam és vinpocetin leiratában vaszkuláris kognitív károsodás szerepel (92-95).

1.4.2 Kolinészteráz-gátlók

A tacrin volt az első klinikai használatban lévő ChEi, de mellékhatásai miatt már nem elérhető. Napjainkban világszerte a donepezil, a rivastigmin és a galantamin elérhető, illetve Kínában a huperzin A is használatos; az Amerikai Egyesült Államokban utóbbi étrendkiegészítőként alkalmazható (3,96). Magyarországon a donepezil és a rivastigmin forgalmazott.

Hatásukat a kolinerg rendszerre az acetilkolin lebomlásának lassításával fejtik ki az acetilkolin-észteráz enzim gátlásán keresztül. Emellett sejtszintű hatások, mint a glutamát indukált sejtkárosodás vagy a gyulladáshatások gátlása révén is hozzájárulnak a tünetek enyhítéséhez (97). A ChEi-k a kognitív funkciókra, illetve a főként hangulati BPSD tünetekre vannak kedvező hatással (84,98), késleltetik az időotthonba kerülést (99). Mellékhatásaik döntően az emésztőrendszert (étvágytalanság, émelygés, hányás, hasmenés), szívritmust (bradycardia, vezetési zavar), húgyhólyag innervációját (obstrukció) érintik (97). A Magyarországon elérhető kiegészítések az enyhe és közepes súlyos AK esetén alkalmazhatók (100,101), illetve a nem forgalmazott emelt dózisokban súlyos AK demencia kezelésére ajánlható (102-104). Továbbá a rivastigmin engedélyezett enyhe és közepesen súlyos PKD kezelésére is (101). A VaD az alkalmazási előiratban nem szereplő indikáció, de hatására javulás tapasztalható a kognitív funkciókban (105). FTD esetén a kolinerg rendszer egészen megkímélt, a ChEi-k hatástalanok, sőt akár a BPSD tünetek romlását idézhetik elő (51).

1.4.3 Memantin

A kolinerg rendszer károsodása mellett a glutamáterg túlműködésnek, az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor krónikus aktivitásának és az ezek által előidézett sejtpusztulásnak is jelentősége van a demenciák progressziójában. A memantin elsődleges hatásmechanizmusa az NMDA receptor gátlása, emellett hatással van a szerotonerg és a kolinerg rendszerre is, ezáltal támogatva a memória és tanulási folyamatokat (106). Középsúlyos ill. súlyos AK esetén alkalmazható vagy ha a beteg egyik ChEi-t sem tolerálja, akkor másodvonalbeli készítményként enyhébb formában is megpróbálható, bár erre törzskönyvi indikáció nincs (102). A demencia progressziója esetén a ChEi folytatása mellett additív terápiaként ajánlott bevezetni, mert kombinációjuk a memantin monoterápiához képest hatékonyabb a kognitív funkciók, a napi aktivitás, a viselkedéssel kapcsolatos tünetek enyhítésében, illetve az idősoththonban kerülés késleltetésében (85,107). Indikáción túli alkalmazása VaD, LTD-k, FTD esetén szintén mutatott némi kedvező hatást, de e téren további vizsgálatok szükségesek (108,109).

1.4.4 Aducanumab

Az aducanumab az A β aggregátumok eltávolítását végző monoklonális antitest, az első az Amerikai Gyógyszer Ügynökség (Food and Drug Administration, FDA) által engedélyezett, az AK progresszióját lassító készítmény (110), mely csak MCI vagy enyhe demencia stádiumában adható, ha likvor biomarkerekkel vagy amiloid specifikus pozitron emissziós tomográfiával igazolható az A β patológia jelenléte és a beteg társbetegségei is lehetővé teszik alkalmazását (86). Magyarországon az ehhez szükséges vizsgálatok csak korlátozottan érhetők el (27). A 2021-es engedélyezése óta a készítmény valós klinikai hasznáról még vita zajlik (111).

1.5 A demencia epidemiológiai vizsgálatának módszerei

Epidemiológiai vizsgálatok alapjául szolgáló adatbázis két fő módszer szerint építhető fel: 1) standardizált, validált kérdőívekkel, egységesített felmérésekkel, valamint 2) a diagnosztizált esetek kórházi, háziorvosi, illetve gyógyszerári nyilvántartásokban rögzített jelentések elemzésével. Ugyan a kérdőíves modell precízebb, megbízhatóbb

adatokat szolgáltat, de nagy elemszámú adatbázis létrehozása meglehetősen időigényes és költséges feladat, későbbi kiterjesztése jóval komplikáltabb (112,113), populációs szinten nem is lehetséges.

Az elektronikus regiszterek, adatbázisok elterjedésével a demencia epidemiológiai vizsgálatok szinte kizárólag ezek elemzésére épül. Világszerte több ország saját adatbázist vezet (114), illetve már Európa több országát átfogó gyűjtemény is elérhető (115). Mind az orvosi ellátási, mind a gyógyszerertári adatokból létrehozott adatbázisok megbízható forrásként alkalmazhatók egészségügyi gazdasági elemzésekhez, egészségügyi tervezéshez és epidemiológiai vizsgálatokhoz (116-118). Az ilyen rendszerek alkalmazásánál különösen lényeges a kórképek megfelelő azonosítása. A diagnózisok definiálásához elfogadott módszer a Betegségek Nemzetközi Osztályozásának (BNO) alkalmazása (119).

Magyarországon kezdetben finanszírozási célból készültek egészségügyi adatbázisok, de 2015-ben sikeresen igazolták iszkémiás cerebrovaszkuláris betegségek mintáján, hogy megfelelő informatikai módszerek alkalmazásával az adatbázis megbízható és neurológiai megbetegedések epidemiológiai elemzéséhez is használható (120).

1.6 A demencia farmakoepidemiológiai vizsgálatának módszerei

A betegek gyógyszereszedési szokásainak, illetve a terápia hatására bekövetkező változások vizsgálata számos jelentős információval szolgál. A két fő mutató az adherencia és a perzisztencia: az előbbi a gyógyszereszedés folyamatosságát, megfelelő dózisban, utasítás szerinti alkalmazását tükrözi, az utóbbi a gyógyszereszedés elkezdésétől a befejezéséig tartó összidőtartamról tájékoztat (121). Számos technika (**5. ábra**) használatos a fenti paraméterek meghatározására.

Az epidemiológiai vizsgálatokhoz hasonlóan az elektronikusan rendelkezésre álló dokumentáció, a gyógyszerertári nyilvántartások és az azokból nyerhető gyógyszerfelírási és kiváltási adatok a legszélesebb körben elérhetőek, kiterjedten elemezhetőek.



5. ábra Farmakoepidemiológiai vizsgálatok módszerei (122)

2. Célkitűzések

2.1 A demencia és az MCI magyarországi előfordulásának vizsgálata

A demenciával élők mielőbbi felismerése, gondozásba vétele elengedhetetlen a betegek és gondozóik jobb életminősége és életkilátása érdekében. Hazánkban korábban a demenciával élők számát családorvosi praxisok, illetve idősotthonok lakóinak kiselemszámú vizsgálati eredményeinek teljes lakosságra kivetítésével igyekeztek megbecsülni. Azonban ezek a felmérések a nemzetközi feltételezésekhez képest jelentősen túlzók voltak. Munkánk céljaul tűztük ki, hogy egy többszörösen validált módszerrel, a teljes lakosság lefedésével becsüljük meg a demencia, illetve különböző formáinak (AK, VaD, egyéb) incidenciáját és prevalenciáját, a betegek életkor és nem szerinti megoszlását, a diagnózis megállapításától várható túlélését.

2.2 Az antidemencia szerek farmakoepidemiológiai felmérése

Jelenleg a demencia oki terápiája még nem ismert, de a tünetek enyhítésére rendelkezésre állnak a ChEi-k és az NMDA receptor gátló memantin. A nem kezeltekhez viszonyítva az antidemencia gyógyszereket szedők esetén javulás várható a betegek életminőségében és a diagnózist követően várható élettartamban egyaránt. Kutatásunkkal a demenciával diagnosztizált betegek körében az antidemencia terápia alkalmazási szokásait és a gyógyszereszedési adherenciát kívántuk feltárni.

3. Módszerek

3.1 A NEUROHUN adatbázis

Magyarországon állami, egybiztosítós rendszerű egészségügyi rendszer működik, minden járó- és fekvőbeteg ellátás, valamint a receptköteles gyógyszerek gyógyszerértékesítési jelentése az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) (2017 január elsejétől Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő, NEAK) számára megküldésre kerül. A magyarországi egészségügyi ellátásban a betegek 1996 óta változatlan, egyedi 9 jegyű azonosítóval regisztráltak (társadalombiztosítási azonosító jel, TAJ), minden megjelenésük ezzel kerül rögzítésre mind a fekvő- és járóbeteg, mind a családorvosi ellátás során. A beteg elhalálózását követően a TAJ megszűnik. A jelentések alapján kerülnek finanszírozásra az egészségügyi ellátók által teljesített szolgáltatások. Ezen adatok a közelmúltban hozzáférhetővé váltak, lehetőséget teremtve átfogó, populáció szintű elemzések végzésére. A NEUROHUN adatbázis kezdetben neurológiai betegségek társadalmi terhének felmérésére készült, 2004-2013 között számszerűen 2,9 millió megjelenésről foglalt össze adatokat (123). A jelen vizsgálatok elvégzésekor már 2004-2017 közötti adatok voltak elérhetőek és a lefedett időszak folyamatosan bővül. Míg kezdetben csak neurológiai szakellátási adatok álltak rendelkezésre, jelenleg már a háziiorvosi jelentések kivételével teljes, szakmától független szakellátási adatokat tartalmaz. Az adatbázisban a betegek eredeti azonosítóik (TAJ) helyett kódolt, anonimizált azonosítókkal regisztráltak.

A titkosított azonosítóval a beteghez ellátása során hozzárendelt fő és egyéb BNO kódok (pl. szövődmények, társuló betegségek, halálhoz vezető megbetegedések), a gyógyszerfelírás-kiváltás során használt diagnózisok is tanulmányozhatók.

3.2. Diagnózisok definiálása

A BNO 10. kiadása alapján minden kognitív zavarral járó diagnózist kiválasztottunk, majd ezeket négy kategóriába csoportosítottuk (2. táblázat). A kódrendszer alapján az AK, a VaD és az MCI megjelölése egyértelmű, azonban a többi kód (F02, F03, G31.0, G31.8) által definiált állapotok meglehetősen heterogén kórképekhez rendelhetők hozzá, pl. a G31.0 a FTD csoportot, míg a G31.8 többek közt a DLTD-t foglalja magába, valamint feltételezhető, hogy differenciáldiagnosztikai bizonytalanság esetén is ezeket társítják a betegekhez, így egy közös „egyéb demencia (eD)” csoportba soroltuk őket.

A diagnózisok leválogatása során kizárólag szakorvosi ellátásokhoz társuló szakmakódokat vettünk figyelembe, a diagnosztikai és nem orvosi ellátások (pl. gyógytorna, pszichológia) szakmakódjaival megadott iránydiagnózisokat kizártuk.

A demencia vagy MCI diagnózist csak akkor fogadtuk el, ha a betegnek legalább két alkalommal volt valamely definiált diagnózissal egészségügyi intézetben megjelenése és a diagnózist legalább egyszer neurológiai, pszichiátriai szakellátótól kapta, ezzel fokozva a diagnózis specificitását.

2. táblázat Az elemzésben bevont BNO-k, azok definíciója

A „BNO megjelölés” oszlopban az eredeti BNO listában szereplő definíciókat idéztük

BNO-10 kód	BNO megjelölés	Definíció
F00	Demencia Alzheimer-betegségben	Alzheimer-kór (AK)
G30	Alzheimer-kór	
F01	Vasculáris demencia	Vaszkuláris demencia (VaD)
F02	Demencia egyéb máshová osztályozott betegségekben	Egyéb demencia (eD)
F03	Nem meghatározott demencia	
G31.0	Körülírt agyi sorvadás	
G31.8	Egyéb meghatározott idegrendszeri elfajulásos betegségek	
F06.7	Enyhe kognitív zavar	Enyhe kognitív zavar (MCI)

3.3 A gyógyszerek kiválasztása

A gyógyszerek anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszerben számokból és betűkből álló ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Code) kódok szerint rendszerezettek, ezek révén a hatóanyagok egyértelműen azonosíthatók. Egy hatóanyag minden elérhető kisserelése és dózisa az ATC kódhoz rendelt. A vizsgálat időszakában a 3. táblázatban összefoglalt készítmények voltak elérhetőek és vénykötelesek

Magyarországon, ezáltal kiváltásuk nyomkövethetővé vált a gyógyszerügyi adatbázisokban, mely adatok részét képezik a NEUROHUN-nak.

A vizsgálatokhoz a gyógyszerek kiváltási dátumát vettük figyelembe, az így adott kiváltó és nem-kiváltó kategóriák erre utalnak, a felírást külön nem elemeztük. A továbbiakban használt nem-kiváltó definíció nem ad információt arról, hogy a készítmény nem került felírásra vagy a felírást követően nem került kiváltásra, nem feltétlenül a beteg együttműködésének hiányát jelenti.

3. táblázat A Magyarországon elérhető vényköteles antideancia készítmények összefoglalása (3,92,93,95)

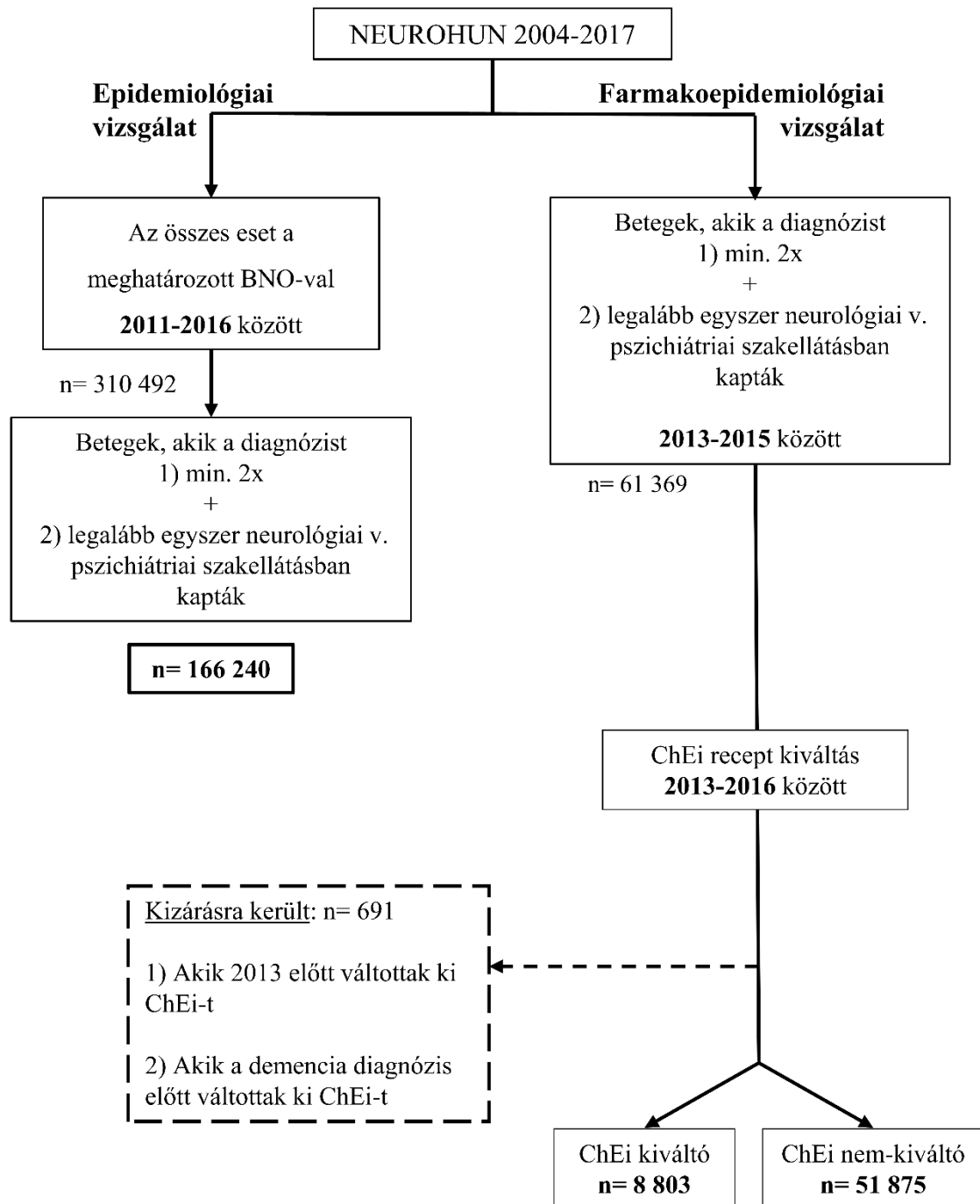
A vizsgálatban a 1,5mg-os rivastigmin kapszulát, a belsőleges oldatot illetve a memantin oldatot egy beteg sem alkalmazta. Rövidítés: ó – óra

ATC kód	Hatóanyag	Kiszerezés	Dózis (mg)	Legkisebb hatásos dózis (mg)	Ajánlott napi dózis (mg)
N06DA02	donepezil	tabletta	5/10	5	10
N06DA03	rivastigmin	kapszula	1,5/3/4,5/6	2x3	2x6
		oldat	2mg/ml		
		transzdermális tapasz	4,6/9,5 mg/24ó	-	9,5mg/24ó
N06DX01	memantin	tabletta	5/10/20	-	20
		oldat	5		
N06BX03	piracetam	tabletta	800/1200	2400	2400-4800
		oldat (infúzió)	200mg/ml		
N06BX18	vinpocetin	tabletta	5/10	15	15-30
		oldat (infúzió)	5mg/ml	20	20-50
C04AE02	nicergolin	tabletta	30	30	30-60

3.4 A betegek beválogatása

Az epidemiológiai vizsgálatokat 2011-2016 között demencia vagy MCI diagnózist kapott betegek adataival végeztük. Az epidemiológiai vizsgálatához beválogatott betegek közül a farmakoepidemiológiai elemzésekbe bevont populáció esetén szempont volt, hogy a diagnózist megelőzően semmilyen indikációval ne kapjanak a betegek kolinészteráz gátló, illetve memantin kezelést, ezáltal kizárható legyen, hogy a korábban megkezdett kezelés folytatásaként kerüljenek az elemzésbe. Ezt az időszakot 2 évben határoztuk meg, így az elemzéshez a 2013-2015 közötti adatokat használtuk. A gyógyszer kiváltást 2013 és 2016 között követtük, hogy minden beteg esetén minimum egy év követési idő álljon rendelkezésre. A betegek beválasztási módszerét a 6. ábra szemlélteti.

A személyes adat védelméről szóló előírásokat követtük és a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága a kutatást jóváhagyta (Engedélyszám: SE TUKEB 88/2015).



6. ábra A betegek beválogatásának folyamatábrája

3.5 Az adatbázis validálása

A validálás folyamatát az adatbázis egy kisebb alcsoportján végeztük, mely során ellenőriztük, hogy a NEUROHUN illetve a Semmelweis Egyetem, Budapest

egészségügyi informatikai adatbázisában (Medsol, T-System, Magyarország) egy kiválasztott időszakban (2013. október) a definiált BNO-kkal megjelent betegek mindkét rendszerben, a keresést mindkét rendszer felől indítva megtalálhatóak-e. A betegek azonosításához a rendelkezésre álló adatok közül a születési évet, postai irányítószámot, nemet, felvételi és elbocsátási dátumot, az ellátóhely intézménykódját (Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika) használtuk.

Első lépésként a NEUROHUN adatbázisból leválogattuk a fenti időszakban a Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikáról érkező, kiválasztott BNO-kkal kódolt fekvő- ill. járóbeteg ellátásból származó jelentéseket, majd ellenőriztük, hogy ezek az esetek a Medsolban is maradéktalanul listázhatóak-e.

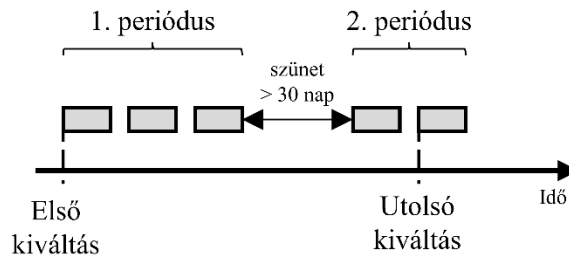
Ezt követően az ellenőrzést a másik irányban is elvégeztük, vagyis a vizsgált időszak összes járó- és fekvőbeteg megjelenését listáztuk a megadott BNO-kkal és ezeket azonosítottuk a NEUROHUN adatbázisban.

Végző lépésként a betegekhez rendelt diagnózisok klinikai relevanciáját is megvizsgáltuk, a validálásba beválogatott alcsoport orvosi dokumentációjának áttekintésével meggyőződünk róla, hogy a klinikai kép a demencia diagnózist támogatja.

3.6 Az adherencia és perzisztencia vizsgálata

Az adherencia az egy időszak alatt kiváltott gyógyszerek mértékét mutatja, melyet a lefedett napok arányának (PDC, proportion of days covered) alkalmazásával határoztunk meg. A betegeket három kategóriába soroltuk: adherens, akik esetén a PDC legalább 80%, részlegesen adherens, ha a PDC 20 és 79% közötti és nem-adherens, ha a PDC kisebb, mint 20% (124).

A perzisztencia a gyógyszerkiváltás időbeli folytonosságát határozza meg. Elemzésünkben legfeljebb 30 napos gyógyszer kihagyási szünetet tekintettünk tolerálhatónak, ha azt túllépte, akkor azt a folytonosság megszakadásának értékeltük (125). Amennyiben a betegnél előfordult a 30 napos limitet túllépő kihagyás, úgy a perzisztenciát az egyes periódusok átlagából számoltuk. A perzisztencia medián idejét Kaplan-Meier analízissel vizsgáltuk és logrank teszttel hasonlítottuk össze az eredményeket. Az analízis végpontja a ChEi szedés megszakadása (ha legalább 30 nappal a vizsgálat vége (2016.12.31.) előtt történt) vagy a beteg halála volt, attól függően melyik esemény következett be hamarabb.



$$\text{Adherencia (PDC)} = \frac{\text{Összes nap amin gyógyszer elérhető}}{\text{Utolsó kiváltás} - \text{első kiváltás dátuma} + \text{utolsó kiváltással ellátott napok}}$$

Perzisztencia = Periódus hossza VAGY periódusok átlaga napokban

7. ábra A perzisztencia és adherencia definíciója

A szürke téglalapok az egyes gyógyszerkiváltásokkal lefedett napokat jelölik

PDC: lefedett napok aránya (proportion of days covered)

3.7 Statisztikai elemzés

Az összegyűjtött adatokból nyers és korra standardizált (126) incidenciát és prevalenciát számoltunk minden évre a 2011-2016-os időszakra, majd ezek átlagából határoztuk meg az időszakra jellemző értékeket. Az újonnan diagnosztizált eseteket nem és korcsoport szerint elemeztük. A számításokhoz a diagnózis első alkalmazásának dátumát használtuk. A népességi adatokhoz a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatait használtuk (127). Az AK és VaD csoportokat külön elemeztük, a heterogén kórképeket magába foglaló BNO-kat az eD megjelölés alatt vizsgáltuk.

Leíró és túlélési analíziseket végeztünk demencia típusok szerint és a ChEi-t kiváltó és nem kiváltó populációk esetén. Az adatokat elemeztük a diagnózist véleményező, illetve a terápiát felíró szakma (neurológia, pszichiátria, mindkettő) szerint is.

A számításokhoz Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) (leíró statisztika), TIBCO Statistica 13.5 verzió (TIBCO Software Inc, Palo Alto,

California, USA) (egy és többszemponos ANOVA-k, többszörös logisztikus regresszió) és GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA) (Kaplan-Meier analízisek, logrank teszt) szoftvereket használtunk.

4. Eredmények

4.1 Az adatbázis validálása

A validálás során vizsgált 2013. októberében 124 beteg került regisztrálásra a Medsol rendszerbe, ebből 122 megtalálható volt a NEUROHUN adatbázisban. A két hiányzó beteg (1,6%) az ellátó Neurológiai Klinika irányából hibás lejelentés miatt nem került az OEP által finanszírozásra, így a finanszírozási adatokra épülő NEUROHUN adatbázisba sem történt meg a regisztráció. A validálás másik irányból elvégzése során a NEUROHUN-ból 122 beteg ellátása volt rögzítve, amelyek mindegyike megtalálható volt a Medsolban.

4.2 Demencia epidemiológia

4.2.1 A demencia és az MCI előfordulásának becslése, kapcsolata

A 2011-2016 közötti időszakban 144.407 demencia diagnózist (148.773 neurológiai és 318.290 pszichiátriai szakellátásban) kapott beteg több mint 1.956.000 (689.000 neurológiai, 1.087.000 pszichiátriai) megjelenése dokumentált az egészségügyi ellátórendszerben a háziorvosi praxisokon kívül (azok adatait a NEUROHUN nem tartalmazza), míg kizárólag MCI diagnózist 21.833 beteg kapott a hatéves periódusban.

A betegek 70,3 %-ánál (n =101.559) legalább egy alkalommal készült koponya CT vizsgálat, míg csak 12,0%-nál (n = 17.339) végeztek koponya MRI-t. Azok aránya, akiknél sem koponya CT, sem MRI nem történt, igen magas, 26,2 % (n = 37.838). A képalkotó nélkül diagnosztizáltak medián túlélése 1,23 évvel rövidebb volt a legalább egy CT-vel vagy MR-rel követettekhez képest (2,14 CI95 (95%-os konfidencia intervallum) 2,07-2,16 vs. 3,37 CI95 3,35-3,38 év).

A hat év alatt diagnosztizált új demencia esetek számát a 4. táblázatban foglaltuk össze. A betegek jelentős része a követési idő során többféle demencia diagnózist is kapott. A 33.584 AK-val diagnosztizált beteg mindössze 27%-a (n= 9165) kapott csak AK diagnózist (MCI társulásával vagy anélkül), a többség legalább egy, de előfordult, hogy több demencia típusba is besorolásra került. Összességében AK mellé eD (n= 17.451) gyakrabban társult, mint VaD (n= 15.140).

Az összemencia, csak AK (+/- MCI) és az MCI 2011-2016 évenkénti prevalencia és incidencia értékeinek átlagából becsültük meg a kórképek magyarországi előfordulását (5. táblázat).

4. táblázat Az új betegek és a demencia diagnózisok száma

Év	Új betegek száma	AK	VaD	eD	Demencia diagnózisok száma
2011	32.115	4859	16.723	17.026	38.608
2012	27.168	5377	15.389	16.062	36.828
2013	25.022	5609	14.916	15.993	36.518
2014	23.102	6010	14.077	15.659	35.746
2015	20.800	6117	13.159	14.898	34.174
2016	16.200	5612	11.094	12.432	29.138
Össz	144.407	33.584	85.358	92.070	211.012

5. táblázat Incidencia és prevalencia adatok 2011-2016 évek átlaga alapján

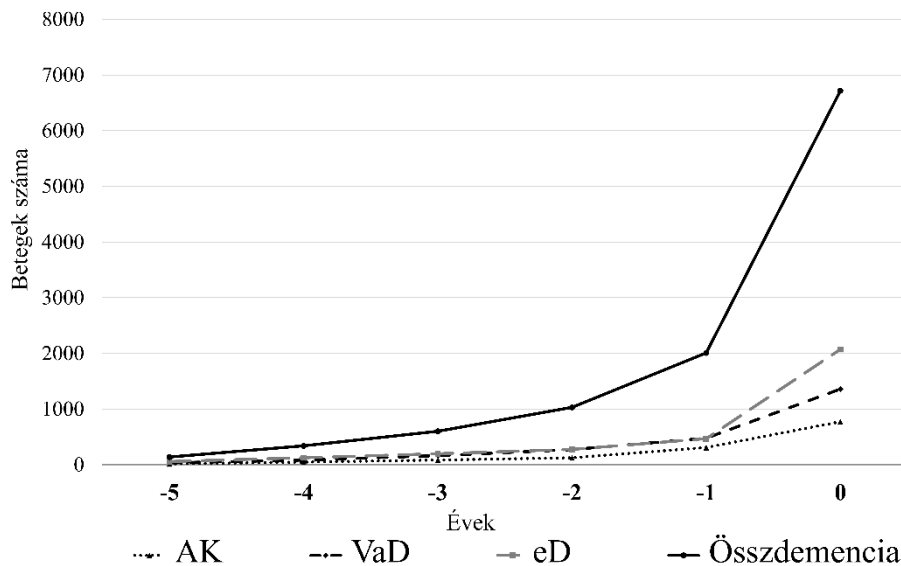
Incidencia: új beteg/100.000 lakos/év; Prevalencia: betegek száma/100.000 lakos

Az életkorra standardizálás a 2013-as európai standard populációra (126) történt

		Összemencia	AK	MCI
Incidencia	Nyers	242	15	59
	Standardizált	287	18	70
Prevalencia	Nyers	570	39	203
	Standardizált	649	45	238

Az MCI és demencia kapcsolatát a 8. ábra szemlélteti. A vizsgált hatéves időszakban 21.833 beteg kapott MCI diagnózist úgy, hogy az elemzett időszak alatt azt nem követte semmilyen demencia kórisme. A 9165 csak AK-val követett beteg 16,5%-ánál (n = 1510) kódoltak MCI-t is valamikor az ellátása során, de csak 14,8%-ban (n = 1357) az AK-t

megelőzően. VaD esetén ez 8,1% (n= 2913) és 6,61% (n= 2392), eD-nél 10,1% (n= 4081) és 7,9% (n= 3198) illetve az összemencia viszonylatában 9,3% (n= 13.487) és 7,5% (n= 10.838) volt.

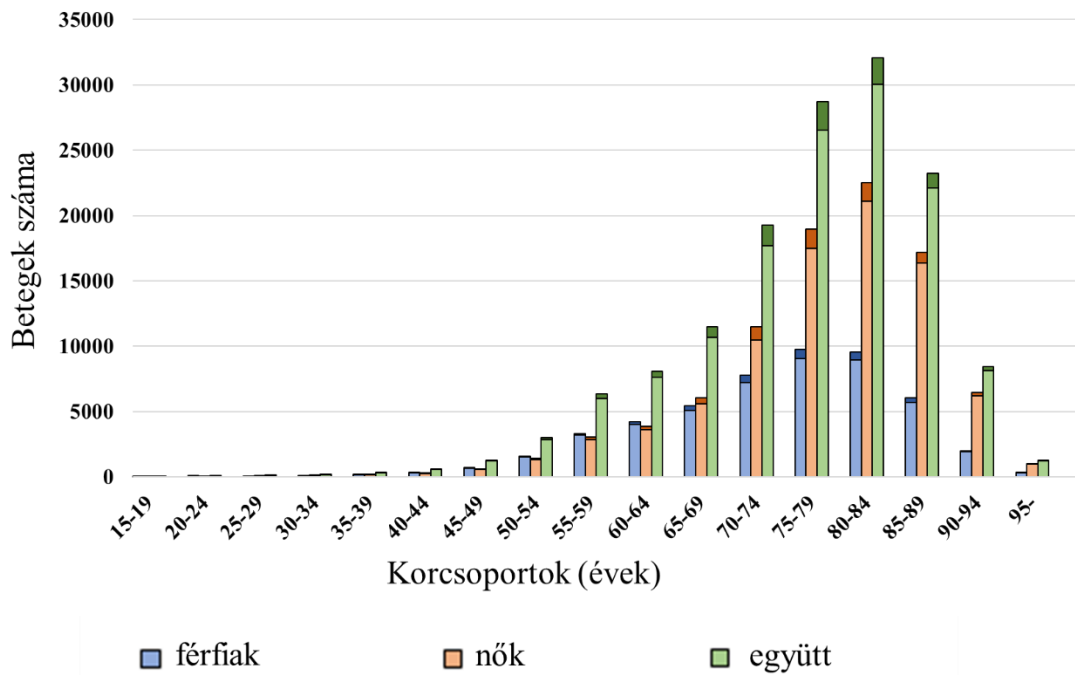


8. ábra A demencia és az MCI kapcsolata

Az ábrán látható, hogy az AK, VaD, eD és összemencia esetén az MCI diagnózist mennyi idővel a demencia előtt rendelték a beteghez, 0 esetén az MCI és a demencia diagnózist a beteg egy évben kapta.

4.2.2 A demencia típusok összehasonlítása

Korcsoportonkénti elemzés során megfigyelhető, hogy a 35-65 év közötti korosztályoknál a férfiak dominálnak, addig 35 év alatt és 65 éves kor felett a nők érintettsége magasabb. A teljes minta tekintetében több nőt diagnosztizáltak AK-ral, mint férfit. Az életkor előrehaladtával az AK aránya nőtt mindkét nem esetében, az arány a csúcspontját a 80-84 éves korcsoportban érte el, majd férfi túlsúllyal előfordulása csökkenni kezdett (9. ábra).



9. ábra A demenciák korcsoportonkénti megoszlása 2011-2016 között

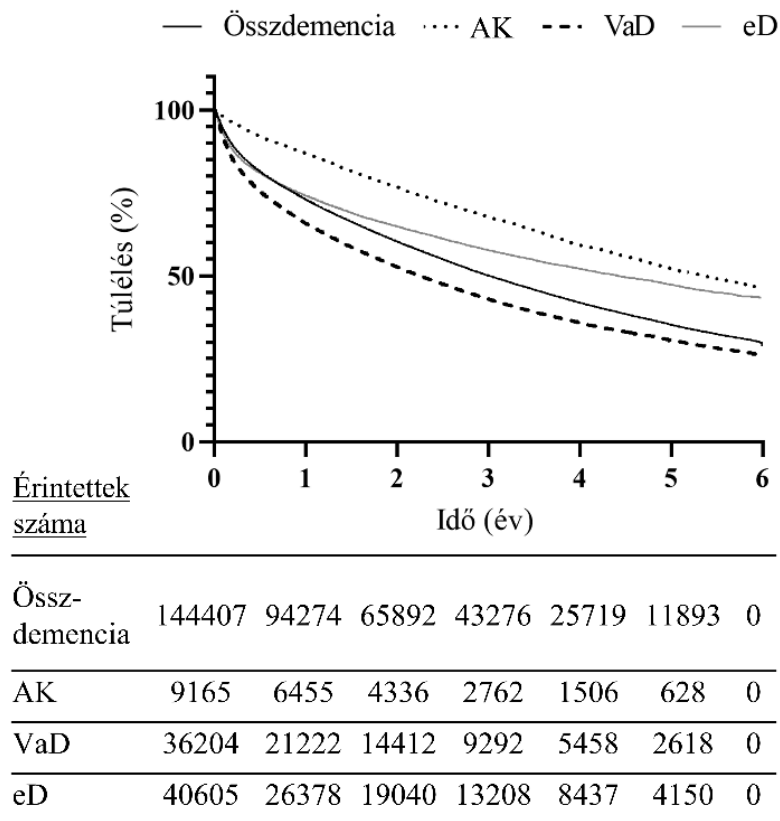
Az egyes oszlopok az összemenciát jelölik nemek szerinti megoszlásban, az AK-t minden csoport esetén sötétebb színnel jelöltük meg.

Az átlagéletkor 70 és 80 év között volt minden demencia típus esetén, a típusonként meghatározott átlagéletkor az AK (férfi) vs. VaD (férfi) és az AK (férfi) ill. VaD (férfi) vs. eD (nő) kivételével szignifikánsan különböztek egymástól (két szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD teszt, $p < 0,0001$). Minden típus esetén a férfiak átlagéletkora alacsonyabb volt. A halálesetek száma VaD esetén volt a legmagasabb és minden típust figyelembe véve a férfiak halálozási aránya magasabb volt. A diagnózist követő medián túlélés összemencia esetén 3,01 év volt, a túlélés szignifikáns különbséget mutatott a típusok között: AK-ral diagnosztizáltaknál volt a leghosszabb, VaD esetén a legrövidebb (6. táblázat, 10. ábra).

6. táblázat A demencia típusok főbb jellemzői

Az átlagéletkor az AK (férfi) vs. VaD (férfi) és az AK (férfi) ill. VaD (férfi) vs. eD (nő) kivételével szignifikánsan különbözik egymástól (két szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD teszt, $p < 0,0001$). A halálesetek számát a hat év alatti összes adott diagnózisú beteghez viszonyítottuk. A medián túlélés minden kategória közt szignifikáns különbséget mutat (log rank teszt, $p < 0,0001$). Rövidítések: SD – standard deviáció

Nem	Összdemencia	AK	VaD	eD
Életkor (átlag ± SD)				
Együtt	76,48 ± 10,62	76,01 ± 9,12	77,80 ± 10,17	73,28 ± 12,66
Férfi	73,82 ± 11,21	74,88 ± 9,17	75,02 ± 10,85	70,16 ± 12,79
Nő	77,94 ± 9,99	76,56 ± 9,04	79,22 ± 9,51	75,24 ± 12,18
Halálesetek száma (érintettekhez képesti arány)				
Együtt	73 349 (50,79%)	2 662 (29,05%)	20 529 (56,0%)	16 985 (41,83%)
Férfi	27 452 (53,62%)	934 (30,98%)	7 211 (59,16%)	6 795 (43,36%)
Nő	45 897 (49,24%)	1 728 (28,10%)	13 318 (36,79%)	10 190 (40,86%)
Diagnózist követő median túlélés években (CI95)				
Együtt	3,01 (2,98-3,04)	5,37 (5,07-5,75)	2,25 (2,20-2,30)	4,42 (4,30-4,54)
Férfi	2,68 (2,64-2,74)	4,82 (4,42-5,61)	1,99 (1,90-2,07)	4,20 (4,00-4,39)
Nő	3,20 (3,16-3,24)	5,43 (5,18-5,92)	2,39 (2,33-2,46)	4,57 (4,40-4,73)



10. ábra A diagnózist követő túlélés demencia típusok szerint

Kaplan-Meier analízis, logrank teszt $p < 0,0001$. Az elhunytak mellett az érintettek száma a rövidebb megfigyelési idejű betegek miatt is csökkent.

A demencia diagnózisok 45,1%-át ($n = 65.118$) a pszichiátriai, 20,6%-át ($n = 29.720$) a neurológiai szakellátásban adták, míg a maradék 34,3%-ban ($n = 49.569$) mind a két szakellátó látókörébe került a beteg. A három csoport között szignifikáns különbség igazolódott az átlagéletkor (egyszempontos ANOVA, $p < 0,00002$) és a medián túlélés (logrank teszt, $p < 0,0001$) terén egyaránt: a legmagasabb átlagéletkor és a legrövidebb túlélés a pszichiátriai szakellátók által diagnosztizáltaknál látszott. A leghosszabb túlélés a neurológiai szakellátók diagnózisát követően figyelhető meg. A VaD:AK arány a pszichiátriákon diagnosztizáltaknál volt a legmagasabb (4,85:1), míg a legalacsonyabb a neurológiai ellátóknál (1,32:1). A koponya képalkotó vizsgálat nélkül kórismézett betegek kétharmada a pszichiátriai szakellátóknál fordult meg, ez az általuk gondozott betegek 39,0%-át ($n = 25.393$) jelentette, ez az arány a legalacsonyabb (13,1%, $n = 6505$) a mindkét szakma által vizsgált betegek esetén volt (7. táblázat).

7. táblázat Neurológiai és pszichiátriai ellátásban diagnosztizált betegek

összehasonlítása

A betegeket a diagnózist adó szakellátó szerint kategorizáltuk, az így kialakult három csoport csak neurológiai, csak pszichiátriai vagy mindkét szakellátó által diagnosztizált betegek csoportja. Az AK és a VaD a kevert diagnózisú betegeket is magában foglalja. A csoportonként mért átlagéletkor (egy szempontos ANOVA, $*p < 0,00002$) és a túlélés (logrank teszt, $*p < 0,0001$) között minden esetben szignifikáns volt a különbség

BNO kódot adó szakma	Neurológia	Pszichiátria	Mindkettő
Betegek száma	29 720	65 118	49 569
AK diagnózisok száma	8 980	8 873	15 731
VaD diagnózisok száma	11 869	43 024	30 465
VaD:AK arány	1,32:1	4,85:1	1,93:1
Életkor (átlag \pm SD)	74,39 \pm 11,61*	77,61 \pm 10,61*	76,27 \pm 9,65*
Diagnózist követő medián túlélés években (CI95)	5,23 (5,11-5,41)*	2,25 (2,21-2,29)*	3,14 (3,08-3,19)*
Betegek száma, akinél készült koponya képalkotó	23 780 (80,0%)	39 725 (61,0%)	43 064 (86,9%)

4.3 Farmakoepidemiológiai elemzések

4.3.1. Leíró analízis

A 2013-2015 közötti időszakból 61.369 beteget vontunk be az elemzésekbe. Közülük 8803 beteg váltott ki legalább egy alkalommal ChEi-t (ChEi-kiváltó) a vizsgált periódusban, míg 51.875 fő nem használta egyik ChEi-t (ChEi nem-kiváltó) sem. A ChEi nem kiváltók megközelítőleg egyharmada (31,5%) semmilyen antidementia készítményt nem használt, 64,2%-uk legalább egyféle nootropikumot, 0,8%-uk csak memantint, 3,4%-uk memantint és legalább egyféle nootropikumot kiváltott. A ChEi-kiváltók 81,4%-

a legalább egyszer kiváltott minimum egyféle nootropikumot és 24,1%-uk legalább egy memantin receptet is kiváltott.

A ChEi nem-kiváltóknak több fekvőbeteg megjelenésük volt mind a neurológiai, mind a pszichiátriai ellátóknál (átlagosan 1,36 alkalom/beteg), mind egyéb szakterületek képviselőinél (4,46 alkalom/beteg); összehasonlítva ezek az adatok ChEi-kiváltóknál 1,09 alkalom/beteg ill. 3,44 alkalom/beteg. A koponya képalkotó vizsgálat nélkül diagnosztizáltak aránya a ChEi nem-kiváltók között 36,1 % (n= 13.753) míg ChEi-kiváltók között ez az arány számottevően kevesebb, 7,7% (n= 627).

4.3.2 A gyógyszeres terápiák összehasonlítása

A ChEi-kiváltókat három csoportba soroltuk, aszerint, hogy csak donepezilt, csak rivastigmint vagy a vizsgált periódusban mindkét ChEi-t kiváltották legalább egyszer (azaz a ChEi-k között valamilyen irányú csere történt („csere” csoport)). A három csoport és a ChEi nem-kiváltók főbb jellemzőit a 8. táblázatban foglaltuk össze.

A neurológiai, illetve mindkét szakellátó által kezelt betegekhez képest a csak pszichiátriai szakellátóknál gondozottak alacsonyabb arányban kaptak ChEi-t. Mindegyik ChEi-kiváltó csoportban a mindkét szakellátónál történt megjelenés a leggyakoribb (42,9-58,2%), azonban szignifikánsan több idő elteltével váltották ki az első ChEi receptet az első demencia diagnózist követően (átlagosan 134,5 nap), mint a csak neurológiai (92,3 nap) vagy pszichiátriai (103,6 nap) szakellátónál megjelentek, emellett az utóbbi két csoport között a különbség nem volt szignifikáns (egy szempontos ANOVA, post hoc Tukey HS teszt, $p < 0,00002$).

A nők aránya minden csoportban magasabb volt. Az átlagéletkor a ChEi nem-kiváltók között volt a legmagasabb, ez a rivastigmint kiváltóktól nem, de a másik két csoporttól szignifikánsan különbözött (egy szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD teszt, $p < 0,002$).

8. táblázat Az egyes gyógyszert szedő ill. nem szedő csoportok jellemzői

*: a donepezil és csere vs. ChEi-t nem kiváltók között szignifikáns különbség igazolódott (egy szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD teszt $p < 0,002$)

Csoport	Donepezil	Rivastigmin	Csere	ChEi nem-kiváltó
Betegek száma	7 909	524	370	51 875
Férfi (%)	2 697 (34,1)	217 (41,4)	142 (38,4)	18 465 (35,6)
Nő (%)	5 212 (65,9)	307 (58,6)	228 (61,6)	33 410 (64,4)
Átlag életkor (\pmSD)*	75,98 \pm 7,94	76.24 \pm 7,81	75,03 \pm 7,83	76,97 \pm 10,82
Halálozások száma (%)	1 921 (24,3)	158 (30,2)	81 (21,9)	25 651 (49,4)
Diagnózist véleményező szakma				
Neurológia (%)	2 650 (33,5)	147 (28,1)	125 (33,8)	9 567 (18,4)
Pszichiátria (%)	1 867 (23,6)	72 (13,7)	44 (11,9)	27 302 (52,6)
Mindkettő (%)	3 392 (42,9)	305 (58,2)	201 (54,3)	15 006 (29,0)

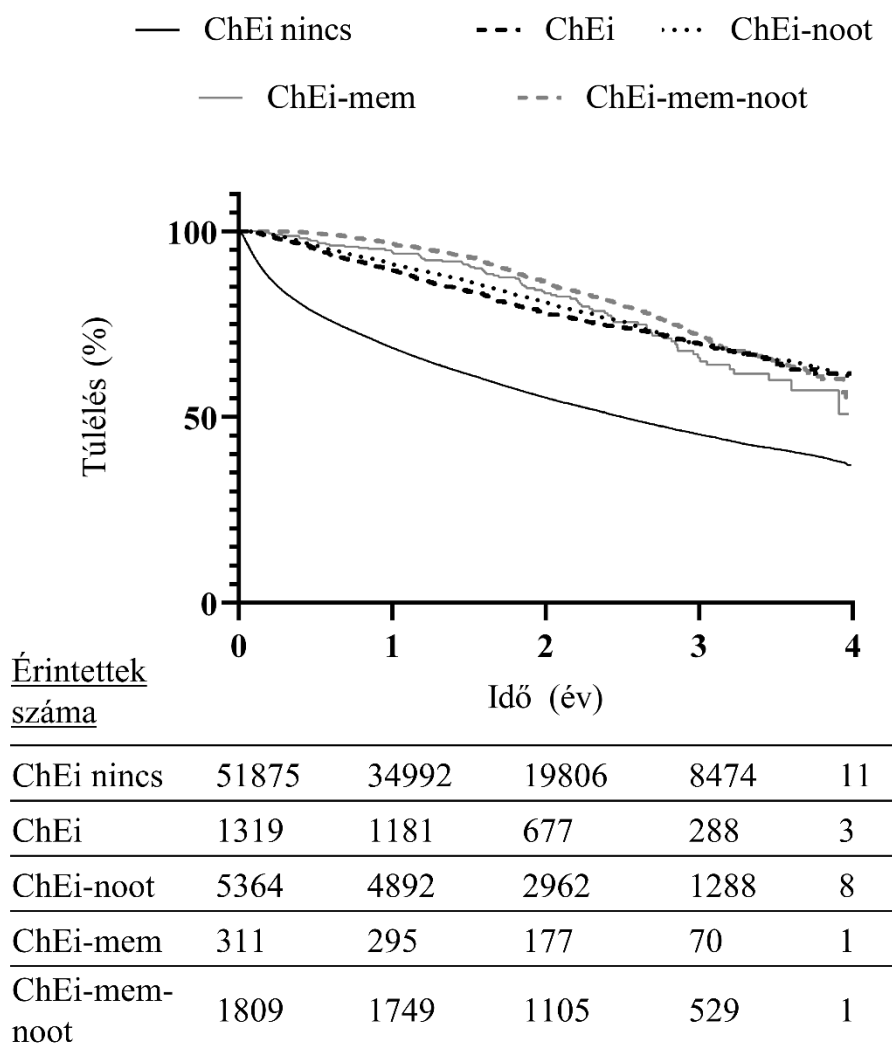
A donepezilt kiváltók között 93,7%, a rivastigmint kiváltók között 95,8%, míg a csere csoportban 98,9% volt az AK diagnózisúak aránya. A ChEi nem-kiváltók között több VaD vagy eD diagnózisú beteg volt, a VaD:AK arány 5,1:1, szemben a ChEi-kiváltókkal, ahol ez 1:2,3, míg a teljes vizsgált populációban 2,5:1 volt.

A donepezilt gyakrabban váltották ki, mint a rivastigmint, utóbbiból a tapasz (n=419) élvezett előnyt a kapszulához képest (n= 56), néhány esetben előfordult, hogy a beteg mind a két kiszerezést, a tapaszt és a kapszulát egyaránt kiváltotta (n= 49). A rivastigmint kiváltók között 177 beteg csak a 4,6 mg/24 óra hatáserősségű készítményt alkalmazta, anélkül, hogy az ajánlott napi terápiás dózist elérő 9,5 mg/24 óra kiszerezést kiváltotta volna. A donepezilt kiváltók között 16,4% (n= 1294) csak az 5 mg-os, 51,8% (n= 4098) csak a 10 mg-os és 31,8% (n= 2517) mindkét dózist alkalmazta.

A cserék esetén 75,7%-ban (n= 280) a donepezil volt az elsőként választott ChEi. A cseréig átlagosan eltelt idő bármelyik ChEi-ről a másikra 188 nap volt, ez donepezilről rivastigminre 194 nap, míg fordítva 170 nap.

A donepezil monoterápiát használók átlagosan 116,2 nappal az első demencia diagnózist követően váltották ki az első ChEi receptet, ez nem mutatott szignifikáns különbséget az első rivastigmin recept kiváltásához (99,5 nap) képest (egy szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD teszt $p < 0,18$)

A medián túlélés a ChEi nem-kiváltó csoportban 2,50 év volt, míg a ChEi-kiváltók esetén a medián túlélést nem lehetett pontosan definiálni a vizsgált periódus alatt, mivel az hosszabb volt a négyéves megfigyelési időnél. A Kaplan-Meier analízis alapján az átlag túlélés szintén elemezhető, ez a ChEi-kiváltók között szignifikáns különbséget mutatott: donepezil esetén 3,25 (CI95 3,22-3,27), rivastigminnél 3,1 (CI95 3,00-3,22) és a cserélők között 3,4 (CI95 3,29-3,51) év volt (logrank teszt, $p < 0,05$). Az elhunytak aránya és a túlélés egyaránt a ChEi nem-kiváltók esetén volt a legrosszabb, míg a ChEi cserélők esetén a legjobb (8. táblázat, 11. ábra). A túlélésre a ChEi kiváltásnak volt a legerősebb pozitív hatása (esélyhányados (EH) 2,98, CI95 2,82-3,14). A női nem esetén szintén jobb a túlélés (EH 1,80, CI95 1,73-1,87), míg az idősebb betegeknek a legrosszabb a halálozási aránya (EH 0,920, CI95 0,917-0,921) (többszörös lineáris regresszió, $p < 0,00001$).

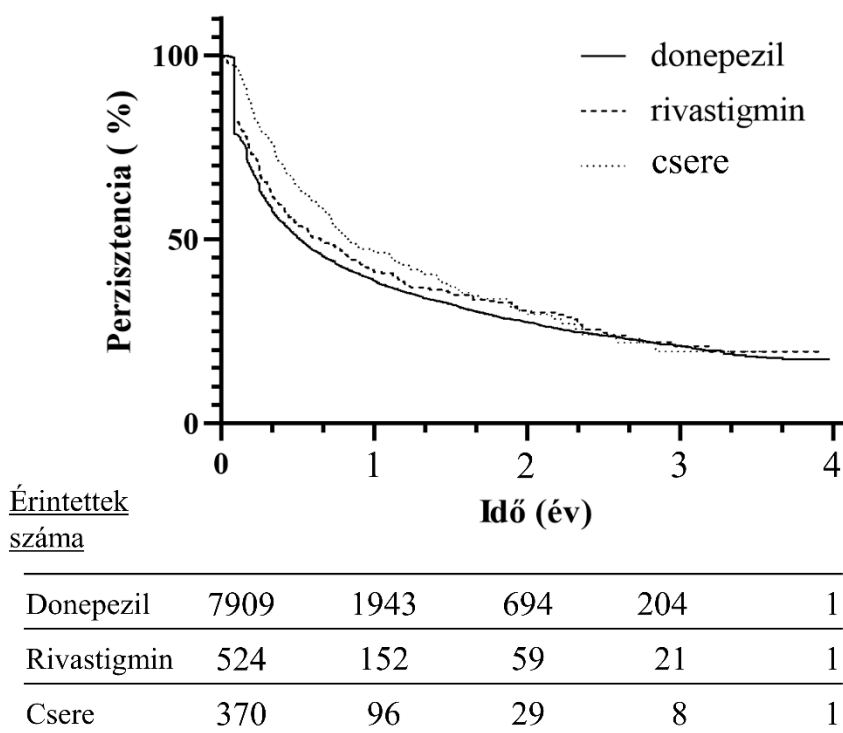


11. ábra A betegek túlélése ChEi szedés mellett és anélkül

A ChEi-t nem kiváltók medián túlélése 2,50 év. Minden ChEi-t kiváltó csoportban a medián túlélés 4 évnél hosszabb ($p < 0,0001$). A ChEi-t kiváltók között szignifikáns különbség igazolódott a ChEi vs. ChEi-mem-noot (ChEi, memantin és nootropikum kombinációját szedők) ($p < 0,0004$) és ChEi-noot vs. ChEi-mem-noot csoportok között ($p < 0,0027$). A kombináció jelen esetben azt jelenti, hogy a beteg legalább egyszer kiváltott az adott készítményt a vizsgált időszakban, nem szedte azokat szükségszerűen párhuzamosan. Kaplan-Meier analízis, log rank teszt. Az elhunytak mellett az érintettek száma a rövidebb megfigyelési idejű betegek miatt is csökkent. Rövidítések: noot – nootropikumok, mem – memantin.

4.3.3 Adherencia és perzisztencia

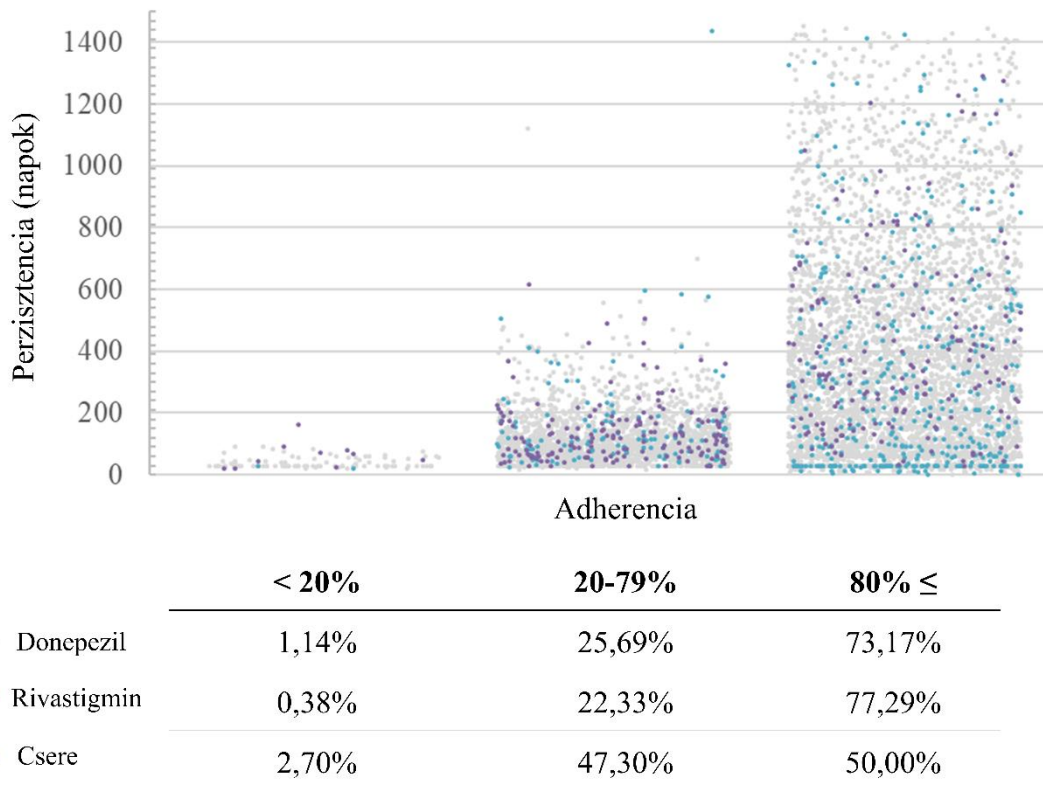
A donepezil kiváltók 19,7%-a (n= 1561) és a rivastigmin kiváltók 17,0%-a (n= 89) csak legfeljebb 30 napig alkalmazott ChEi-t. A cserélők között 14 beteg volt (3,8%), aki legfeljebb 60 napig volt ellátva ChEi-vel. A három ChEi csoportban a medián perzisztencia szignifikánsan különbözött: 188,0 nap (CI95 175,6-200,4) a donepezil, 237,0 nap (CI95 179,0-295,0) a rivastigmin és 308 nap (CI95 227,4-388,6) a ChEi csere esetén. Egy év után a donepezilt kiváltók 24,6%-a, a rivastigmint kiváltók 29,0%, a cserélők 25,9%-a folytatta a ChEi kiváltást (12. ábra).



12. ábra A ChEi-k perzisztenciája

Kaplan-Meier analízis, logrank teszt, $p < 0,0001$. Az elhunytak mellett az érintettek száma a rövidebb megfigyelési idejű betegek miatt is csökkent.

A nem-adherens betegnél a perzisztencia is rövidebb volt, míg az adherens betegnél a gyógyszerkiváltási időszak is tovább tartott. A donepezil és a rivastigmin adherenciája hasonló volt, a cserélők között a részlegesen adherensek aránya magasabb volt (13. ábra).



13. ábra A ChEi kiváltó betegek adherenciája és perzisztenciája

Az adherenciát 3 kategóriába soroltuk az X tengely mentén, míg a perzisztenciát egy napokban skálázott időtengelyen ábrázoltuk az Y tengelyen. Minden pont egy beteget reprezentál, a donepezilt kiváltók szürkével, a rivastigmint kiváltók kézzel és azok, akiknél a két ChEi között csere történt, lilával jelöltük

Az adherencia arányokkal összhangban, a gyógyszerzedés folytonosság megszakadása is gyakoribb volt a cserélők között (átlagos száma 1,39), mint a donepezilt (0,71) vagy rivastigmint (0,57) kiváltók között (egy szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD teszt)

$p < 0,00002$). Emellett a megszakadások időtartama is szignifikánsan hosszabb volt: átlagosan 136,3 nap a cserélők, 98,2 nap a donepezilt és 70,3 nap a rivastagmint alkalmazók esetén (egy szempontos ANOVA, post hoc Tukey HSD $p < 0,01$).

A cserélők között a donepezil és a rivastigmin alkalmazási jellemzőit külön-külön is megvizsgáltuk. A medián perzisztencia donepezilnél 92 nap, rivastigmin kiváltásakor 120 nap volt, szignifikáns különbség nem igazolódott (logrank teszt, $p = 0,059$). Az adherencia arányok hasonlóak voltak a monoterápiáknál tapasztaltakhoz: donepezilnél a részlegesen adherensek aránya 24,6%, az adherenseké 74,9% volt, míg rivastigminnél 20,8% és 78,9%.

A rivastigmin monoterápia csoporton belül a kapszula és a tapasz alkalmazását is elemeztük. A medián perzisztencia nem mutatott szignifikáns különbséget (194 vs. 217 nap) (logrank teszt $p = 0,09$), azonban az adherencia jobb volt tapasz kiváltása esetén, mivel a részlegesen adherensek aránya 14,3%, az adherenseké 85,4% volt, szemben a tapasszal, ahol az arányok 53,6% és 44,6% voltak.

A donepezil csoporton belül a legrosszabb medián perzisztencia (60 nap) és a legjobb adherencia (részlegesen adherensek 14,3%, adherensek 87,2%) a csak 5 mg-os tablettát kiváltók körében látszott. A 10 mg-os tablettát kiváltók medián perzisztenciája 150 nap volt, míg az 5 és 10 mg-os hatáserősségű készítményt is kiváltóknál volt a leghosszabb a medián perzisztencia (428 nap) (logrank teszt $p < 0,0001$). Az utóbbi két csoportnál az adherencia hasonló, a részlegesen adherensek aránya 28,8% vs. 28,0% míg az adherenseké 70,1% vs 70,9% volt.

Az 5 mg-os készítményt kiváltók között a négyéves vizsgált időszak alatt a csak egy kiváltást végzők aránya 48,0%, ami jóval több mint a 10mg-os (26,5%) és az 5 ill. 10 mg-os tablettát is kiváltók (2,54%) körében.

5. Megbeszélés

5.1 Az adatbázis alkalmazhatósága

A felmérésünk alapjául szolgáló adatbázis kiemelkedő értéke, hogy nem csak egy-egy centrum adataiból készült, hanem a teljes lakosságot lefedő orvos-beteg találkozások jelentéseiből jött létre, ezáltal homogénebb, az egyes szakellátók specifikációja kevésbé torzítja. A NEUROHUN azonban csak az államilag finanszírozott ellátásokat foglalja magában, tekintettel arra, hogy finanszírozási jelentésekből hozták létre (123). A KSH 2019-es Európai lakossági egészségfelmérése alapján az összes egészségügyi kiadás 69%-át az államháztartási alrendszerek fedezik, 27%-át a háztartások közvetlenül és a maradék 4%-ot az önkéntes egészségügy-finanszírozási alrendszerek adják (128). Egy egészségpénztári felmérés (129) szerint az 54-65 éves kor közötti korosztály esetén a legalacsonyabb a magánegészségügyi szolgáltatás igénybevételének az aránya, a megkérdezettek mindössze kb. harmada vette igénybe állami ellátás mellett egyéb szolgáltatást, míg ez az arány a 18-34 évesek körében 54-59% volt. A magánfinanszírozott ellátás aránya a fekvőbetegellátásban elenyésző, a költségek közel harmada a járóbeteg ellátásból adódik, majdnem fele a gyógyszerekből, melyek a társadalombiztosítási támogatással rendelt gyógyszerfinanszírozáson keresztül követhetők a NEUROHUN-ban (128). Mindebből következik, hogy a betegek egy része a felmérésünkön kívül maradhat, azonban arányuk a teljes lakossághoz képest elenyészőnek tűnik.

5.1.1 A diagnózist befolyásoló tényezők

A demencia diagnózis, ahogy az irodalmi áttekintésben (1.2 fejezet) kifejtettük, teljes biztonsággal csak autopsziás vizsgálattal állapítható meg (21), *in vivo* a kórismét az átfedő, heterogén klinikai képre, neuropszichológiai felmérésekre, képalkotó vizsgálatokra, Magyarországon korlátozottan hozzáférhető biomarkerekre alapozhatjuk (23-25). Ebből kifolyólag a betegségek felismerése és differenciálása nehezített, klinikai bizonytalanság mindig jelen lehet. Munkánkban a demencia diagnózisok az adatbázis jellegéből adódóan nem általunk végzett közvetlen betegvizsgálat során születtek, hanem más szakorvosok által felállított diagnózisokra és jelentésekre hagyatkoztunk, de ezek megbízhatóságát a validálás alkalmával random mintavételt követően ellenőriztük.

Magyarországon a demencia típusát neurológus vagy pszichiáter szakorvos határozza meg, ezért a betegek beválogatása során ezt a feltételt a kórkép specificitásának növelése érdekében vezettük be, azon az áron, hogy az érintettek számát alulbecsülhetjük. Továbbá, hogy elkerüljük a csak az esetleges első vizsgálatkor feltételezett, de később végül nem igazolódó demencia diagnózisok bevonását az elemzésbe, követelmény volt, hogy a beteg legalább két alkalommal kapja meg a diagnózist valamely szakellátótól.

5.1.2 A BNO alapú meghatározás

A NEUROHUN-ban megtalálható adatok az egészségügyi ellátóktól megküldött jelentések OEP által finanszírozott tételei alapján jönnek létre. Emiatt felmerülhet, hogy az egészségügyi ellátók a jobb finanszírozás elérése érdekében optimalizálják az adatokat és a betegek diagnózisai közül a legmagasabb térítéssel járó választják. A járóbetegellátásban azonban a BNO diagnózisok nem befolyásolják a finanszírozást (az az OENO (Orvosi Eljárások Nemzetközi Osztályozása) kódokon alapul) (130), illetve fekvőbetegellátás esetén nemcsak a finanszírozás (HBCs (Homogén betegségcsoportok)) alapjául szolgáló fődiagnózisok, hanem bármely más diagnózist (így az alap- és kísérőbetegségeket, illetve szövődményeket) is figyelembe vettük (131).

Ha a diagnózisok optimalizálása befolyásolná az eredményeinket, az a magasabb HBCs pontértékű G30.90 (Alzheimer-kór k.m.n.) kód gyakoribb alkalmazását jelentené (131). Emellett a ChEi-k és a memantin emelt társadalombiztosítási támogatása is csak a G30.90 BNO kód alkalmazásával vehető igénybe (132). Mindezek a G30 diagnóziscsoport felé billentenék a demencia típusok arányát, azonban elemzésünk során ez a hatás nem jelentkezett, támogatva, hogy a betegekhez rendelt diagnózisok döntően a kórkép valós leírását és nem pénzügyi szempontokat szolgáltak. Szintén a diagnózisok megbízhatóságát igazolta az adatbázis validálása során (3.5 fejezet) a betegek dokumentációinak áttekintése, mellyel meggyőződünk róla, hogy a betegekhez rendelt BNO és a vizsgálati eredmények szinkronban vannak.

Mindezek mellett sem a ChEi-knak, sem a memantinak nincsenek olyan „off-label” indikációi, melyek nem kognitív tünetek kezelésére szolgálnának (100,101,133).

5.2 Epidemiológiai felmérés

Különböző földrajzi és gazdasági jellemzőjű országok adatainak elemzése és összehasonlítása hasznos lehetőséget nyújt a demencia mint multifaktoriális szindróma jobb megismerésére. Ezen túlmenően populációsintű adatbázis létrehozása, annak rendszeres frissítése és karbantartása fontos volna minden országban, hogy a trendek nyomonkövethetők legyenek.

5.2.1 Demencia és MCI előfordulása

Európa egészére ill. a nyugat-európai régió országaiban a 60 év feletti populációban a demencia bármely típusának prevalenciáját 7% körülnek mérték, egyes becslések szerint ez a közép-kelet európai lakosságra is vonatkoztatható, ezzel szemben az OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development, Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet) 4%-ra becsüli a demencia előfordulását térségünkben (72,73,134,135). Vizsgálati eredményeink alapján Magyarországon a 65 év feletti populációban bármely típusú demencia prevalenciája csupán 2,5%, ami jelentős aluldiagnosztizálásra utal, tekintve, hogy az előfordulás a szomszédos Szerbiában 6,7% (136), a környező Bulgáriában 7,2% (137) és Albániában 7,8% (138) volt.

Munkánkban a vizsgálati idő alatt évenként diagnosztizált új betegek száma az idő előrehaladtával fokozatosan csökkent, az egy beteghez rendelt diagnózisok száma nőtt. A KSH adatai (139) alapján a 65 év felettek aránya a magyar populációban 2011-től 2016-ig 1,5%-kal nőtt, ezáltal a demencia kialakulás rizikójának kitettek aránya is magasabb lett. Parciálisan felmerül a más országokban is kimutatott csökkenő demencia incidenciája lehetősége (59), habár üteme jelentősen meghaladná a reális mértéket, valamint Magyarországon a demencia igazolt rizikófaktorai közül számosnak az előfordulása magasabb az európai átlagnál (140), így a demencia csökkenés valószínűtlen. A publikus OEP járóbeteg-szakellátási adatok (141) alapján a neurológiai és pszichiátriai ambulanciákon megjelentek aránya csupán 4%-kal csökkent. Mindezek alapján az érintettek számának növekedését várnánk, a csökkenés okára magyarázatot ezidáig nem találtunk.

Az AK diagnózis aránya fokozatosan nőtt, a VaD:AK arány kis mértékben ugyan, de csökkent. Az Amerikai Egyesült Államokban (USA) és Európában ez az arány

megközelítőleg 1:3, a fejlődő országokban 1:2 (63,64,142). Ezzel szemben vizsgálatunkban a teljes időtartamot figyelembe véve ennek fordítottja igazolódott, 2,54:1, ill., ha a tisztán csak VaD és AK diagnózisokat vesszük figyelembe az arány 3,95:1 volt. A VaD előfordulásának gyakoriságát kismértékben indokolhatja, de önmagában a megfordult arányt nem magyarázza, hogy a nyugati országokhoz (mint az USA, Egyesült Királyság (UK) vagy Németország) képest a stroke incidenciája 1,3-2-szer magasabb Magyarországon (143).

Ahogy korábban említettük, hazánkban a demencia típusát neurológus vagy pszichiáter szakorvos határozza meg, az ellátás beutaláshoz kötött. Az elemzéseinkhez használt adatbázis nem tartalmazza a háziiorvosi praxisokban folytatott ellátás jelentéseit. Mindazonáltal nemzetközi adatok szerint az alapellátásban jelentősen aluldiagnosztizált a demencia, az alulbecslés arányát az UK-ban 52%-ra teszik (144), míg alacsony ill. közepes jövedelmű országokban ez az arány 75% is lehet (145), ennek következtében a szakellátásra beutalásra kerülők aránya is jelentősen kevesebb lehet. Magyarországi felmérés szerint (146), a felmérést megelőző évben a lakosság 76%-a kereste fel háziiorvosát, míg bármilyen szakorvosi ellátást megközelítőleg 60% vett igénybe. Hazai háziiorvosok körében végzett önkitöltő kérdőíves felmérés (147) szerint 91%-uk csupán általános kérdéseket tesz fel betegeinek a demencia megítélésére, alig negyedük alkalmaz valamilyen szűrőtesztet, többségében órarajzolásit ill. MMSE-t. Mindezek alapján feltételezhetjük, hogy a betegek MCI és enyhe stádiumú demenciával nem kerülnek felismerésre vagy a háziiorvosok maguk végzik az érintett betegek követését és csak későbbi stádiumokban, súlyosabb tünetek mellett utalják őket szakellátóhoz. Ezt támogatja a vizsgálatunkban MCI-vel diagnosztizáltak alacsony száma, illetve, hogy az MCI diagnózist legtöbb esetben a demenciával azonos évben rendelték a beteghez, holott az MCI-demencia konverzió legtöbbször ennél jóval lassabb, egy felmérés (148) szerint megközelítőleg 2 éves követési idő alatt csak a betegek durván harmadánál alakul ki definitív demencia. Több felmérés az éves MCI-demencia konverziós rátát 3-10% közé teszi általános vizsgálat, és 10-15% körülire becsüli speciális centrumok populációján végzett vizsgálatokban, míg a felmérések kezdetkor ép kognitív funkciókkal bírók esetén 2% körülire becsülték az MCI fázis kimaradásával primeren demenciával észlelték éves rátáját (149). Ezen felül a demenciával gondozottak rövidebb túlélése és magasabb mortalitása is a késői szakellátásba kerülést támasztja alá.

A kései felismerés mellett jelentős problémát jelent, hogy a Magyarországon érvényes előírások (132) értelmében antidemencia medikációt csak neurológus vagy pszichiáter szakorvos rendelhet, a készítményekre szakorvosi javaslat a házi orvos számára nem állítható ki, így a neurológiai és pszichiátriai szakellátók látókörén kívül maradó betegek esetén nincs mód a kognitív tünetek gyógyszeres átmeneti enyhítésére.

5.2.2 A demencia előfordulása szakellátók szerint vizsgálva

Azon túlmenően, hogy az alapellátásból a betegek feltehetően jelentős része nem kerül a szakellátásba, a specifikus ellátást végző szakmák szerint is nagy különbségek igazolódtak. A VaD:AK arány a csak neurológiai ellátásban részesülők között volt a legalacsonyabb, habár a nemzetközi adatokhoz képest továbbra is fordított értékkel (1,32:1). Feltételezhető, hogy neurológiai betegvizsgálat során gócjelek vagy agyi keringészavarra utaló tünetek gyakrabban kerülnek felismerésre, ezáltal gyakrabban készül koponya képalkotó vizsgálat is, így tünetképző vaszkuláris lézió hiányában alacsonyabb lehet a VaD diagnózisok száma. Ezt az elképzelést támogatja, hogy elemzésünk szerint AK betegek gyakrabban kapnak eD diagnózist, mint a VaD-dal diagnosztizáltak.

A csak pszichiátriai szakellátó által gondozottak esetén volt a legmagasabb a képalkotó vizsgálat nélkül diagnosztizáltak aránya. A képalkotó nélkül diagnosztizáltak medián túlélése (szakmától függetlenül) rövidebb a legalább egy koponya CT vagy MR vizsgálatot gondozásba vett betegekhez képest. Felmerül, hogy a képalkotás egy része magánellátásban történt, ezáltal a NEUROHUN adatbázis erre utaló adatot nem tartalmaz, de a KSH adatai szerint az állami ellátáson kívül a költségek csupán kevesebb mint 1,5%-t teszik ki diagnosztikai célú kiadások (150), valamint egy egészségpénztár által végzett felmérés (129) szerint a betegek 78%-a a képalkotó vizsgálatokat állami finanszírozás keretein belül végzi. A pszichiátriai ellátók által vizsgáltak körében a képalkotó vizsgálat nagy arányú hiánya mellett, ezen betegek esetén a legrövidebb a túlélés. Mindezek háttérben feltételezhető, hogy a pszichiátriai ellátásba referált betegek körében a demencia stádiuma előrehaladottabb, a BPSD tünetek gyakoribbak, ami csökkenti a képalkotó vizsgálatok elvégzéséhez szükséges kooperációt.

5.2.3 Életkor és nemek szerinti megoszlás

A vizsgált populációban a demencia előfordulásának csúcsa a 80-84 év közötti korcsoportban figyelhető meg, az átlagéletkor minden demencia típus esetén 70-80 év között van. A 35 év alatti és 65 év feletti populációban a nők gyakrabban érintettek bármely demenciával a férfiakhoz képest. A teljes populáció esetén az AK nőknél minden korcsoportban gyakrabban fordult elő. Irodalmi adatok szerint is nők esetén az AK a leggyakoribb demencia forma, míg férfiaknál a VaD, LTD, PKD előfordulásának kockázata magasabb (151,152).

A 85 év feletti populációban a demenciával diagnosztizáltak száma csökkenést mutat, mely leginkább a lakosság várható élettartamával magyarázható, ami 2012-ben férfiak esetén 71,45, nőknél 78,38 év volt (153), mivel ezáltal az életkor előrehaladtával ugyan nagyobb rizikónak kitett populáció nem éri meg a demencia kialakulását. Az életkor előrehaladtával csökken az esély a demenciamentes életre, Az USA-ban (154) és Kanadában (155) végzett vizsgálatok szerint a 70 év feletti populációban 30-40% az esély, hogy az alany halálát megelőzően demencia alakuljon ki, döntően 80-85 éves korban. Egy lengyel vizsgálat (156) szerint a 100 éves kor feletti populációnál a demencia prevalenciája 66% volt, melynek háromnegyedében AK-t vélelmeztek. Az elemzett populációnk jellemzői a nemzetközi eredményekkel egybevágóak, miszerint a női nem és a növekvő életkor fokozza a demencia előfordulásának gyakoriságát, azonban korábbi elemzések alapján a nemek közti incidenciák különbség későbbi életkorban, 80 év felett jelentkezik (157). A nemek közti különbségben a várható élettartamban észlelhető eltérések mellett a biológiai, pszichológiai és kulturális faktorok jelentőségét is feltételezik (158).

5.2.4 Diagnózist követő túlélés

A különböző demencia típusok közötti pontos differenciálás nem csak a megfelelő terápia megválasztása (3), de a beteg és gondozójának várható, szignifikáns különbséget mutató életkilátása szempontjából is lényeges (159). A különböző típusú demenciák lefolyása eltérő: a túlélés a VaD diagnózist követően a legrosszabb, amit az összedemencia és az AK követ (160). Demenciával diagnosztizált betegeknél magasabb a stroke incidenciája, továbbá a VaD esetén magasabb a szív-érrendszeri rizikófaktorok jelenléte más demencia

típushoz viszonyítva (161). A VaD esetén tapasztalt legrövidebb túlélést a magasabb stroke és egyéb kardiovaszkuláris betegségek rizikója, illetve az agyi infarktusokhoz társuló késői szövődmények magyarázhatják, valamint úgy találták, hogy a demenciával élők gyengébb minőségű ellátást kapnak és a stroke-ot követő kimenetel is rosszabb esetükben (162). Ezeket a feltevéseket és megfigyeléseket a cseh regiszterből származó, demenciában szenvedők hospitalizációját vizsgáló eredmények is támogatják (163).

Vizsgálatunkban öszdemencia esetén a medián túlélés (3,01 év) rövidebb volt, mint az irodalmi eredmények (3,2-6,6 év) (164), a VaD esetén volt a legrövidebb, csupán 2,25 év. Bármely típusú demencia esetén a férfiak esethalálása magasabb, mely a nemzetközi adatokkal megegyezik (160, 165). A rosszabb túlélés hátterében több tényezőnek is szerepe lehet. Egyrészt Magyarországon a várható élettartam megközelítőleg 5 évvel marad el az OECD országokhoz viszonyítva, továbbá dohányzás, túlsúly, alkoholfogyasztás terén hazánk az átlag felett áll, az elkerülhető halálozás - melynek nagyjából 20-30%-a szív- és érrendszeri megbetegedés (magasvérnyomás betegség, cukorbetegség, szív- vagy agyi infarktus) – többszöröse a legtöbb európai országban észlelthez képest (140). Ahogy fentebb említettük, annak is jelentős szerepe lehet, hogy a háziorvosi praxisokból valószínűleg a betegek későbbi stádiumban kerülnek a szakellátásba, így a definitív diagnózistól számítva rövidebb túlélés várható. Emellett a demenciával élők és gondozóik palliatív és szupportív ellátása, a szociális háló meglehetősen limitáltan elérhető Magyarországon. Holott a szerteágazó tünetek, mint kognitív deficit, érzelmi, fizikális, szociális komplikációk, optimális ellátáshoz, a várható életminőség és élettartam javítása érdekében több szakma szoros együttműködése, speciális idősotthonok férőhelyeinek növelése volna szükséges (166,167).

5.3 Farmakoepidemiológia felmérés

A 65 év feletti populáció több mint felének öt vagy még több különböző gyógyszert kellene rendszeresen szednie krónikus megbetegedéseik kezelésére. Azonban az érintettek több mint felének nehézségei vannak a kezelőorvos által előírt alkalmazási javaslat követésével, mely súlyos egészségügyi és gazdasági következményekkel jár (168). A nem megfelelő adherencia az optimális terápiás hatás elmaradása mellett a betegség költségeit és terheit is fokozza. A nem-adherens gyógyszereszedés a gyógyszer

okozta kórházi felvételek 33-69%-áért, az ápolási otthonba kerülések 23%-áért lehet felelős (169). A nem megfelelő módon történő gyógyszeresedéshez az USA-ban évente 125.000 haláleset és 300 millárd dollár elkerülhető egészségügyi költség köthető (170,171).

A különböző demencia típusok is elsősorban ezt a korcsoportot érintik, a kognitív és BPSD tünetek miatt még komplikáltabb a különböző készítmények előírásnak megfelelő, precíz alkalmazása. Az adherenciát számos beteghez, illetve gondozójához társuló faktor ronthatja. A beteg esetében az életkor, a társuló gyógyszerek, a gyakran változó gyógyszerelési rezsim, valamint a különböző betegségekből adódóan egy beteghez tartozó több gondozóorvos lehet kedvezőtlen hatással az alkalmazási javaslat nem megfelelő követésére (172). A gondozó kognitív funkciója, rátermettsége (sel-efficacy (önhatékonyság)), egészségügyi ismeretei szintén jelentősen befolyásolják az adherenciát (173). Az ideális dózisban jól megválasztott hatóanyag, a lehető legegyszerűbb alkalmazási javaslattal, a gondozó személy bevonásával és edukációjával eredményesebb együttműködéshez vezethet (172).

5.3.1 Antidemencia gyógyszerek alkalmazásának gyakorisága

Habár igazolt, hogy az antidemencia gyógyszerelés mellett a betegek hosszabb túlélése várható (174-177), a készítmények alkalmazásának prevalenciája és a gyógyszereléssel való együttműködés meglehetősen eltérő világszerte. Az USA-ban a demenciával diagnosztizáltak nagyjából 50%-a kapott antidemencia gyógyszerelést. Azok a betegek, akik későbbi stádiumban kerültek felismerésre, kevésbé kaptak kezelést (178). Vizsgálatunkban is a ChEi nem-kiváltók átlag életora a legmagasabb (ugyan megközelítőleg csak egy évvel több), ez részben magyarázhatja a terápiában részesülők alacsonyabb számát.

Spanyolországban az AK-ral diagnosztizáltak 70,4%-a kapott antidemencia gyógyszerelést (179). Vizsgálatunk alapján a követett négyéves periódusban a betegek csupán 14,5%-a váltott ki legalább egy ChEi-re szóló vényt. A ChEi kiváltók 94,0%-nak volt AK diagnózisa is. Ezek alapján a gyógyszert felíró szakellátók ragaszkodtak az alkalmazási előiratban szereplő indikációhoz (BNO G30.90, Alzheimer-kór k.m.n.) (132), alig javasolták indikáción túli alkalmazásra például VaD vagy LTD esetén. Ez

lehet a különböző VaD:AK arányok oka a ChEi kiváltók (1:2,3) és ChEi nem-kiváltók (5,1:1) között. A vizsgálatunkban mért alacsony ChEi használathoz hasonló mutatókat az UK-ban 2005-ben írtak le, de az alkalmazás aránya a következő tíz évben megduplázódott (180). A szomszédos Ausztriában az antideancia gyógyszerelés éves prevalenciája 1% volt (181), míg Magyarországon a teljes négyéves periódus alatt is csak 0,09%, annak ellenére, hogy a demencia prevalenciája 1,33-szor magasabb, mint Ausztriában (182). A hosszabb idő alatt bekövetkező antideancia gyógyszerrendelési trendek meghatározása a NEUROHUN adatbázis bővítésével a jövőben lehetségessé válik.

Hazánkban a ChEi-k felírása szigorúan szabályozott (132), csak neurológiai és pszichiátriai szakképesítéssel rendelkezők indikálhatják és rendelhetik a készítményeket, így a MMSE révén mért progresszió követése, a kontroll vizsgálatok elvégzése is a szakellátók feladata. Ennek szerepe lehet a terápia folytonosságának megszakadásában, illetve a terápia elhagyásában, mivel többek közt a szakellátásba beutalás, előjegyzési várólista, a lakóhelytől megközelíthetőség mind nehezíthetik a beteg gyógyszerhez jutását.

Eredményeink alapján a ChEi kiváltók aránya a neurológiai és pszichiátriai szakellátók által is vizsgált csoportjában volt a legmagasabb, azonban a csak az egyik szakellátónál megfordult betegekhez képest szignifikánsan később kaptak kezelést. A ChEi kiváltók aránya a csak pszichiátriai szakellátásban megjelentek között volt a legalacsonyabb.

Vizsgálatunk alapján hazánkban a donepezil 15-ször gyakrabban alkalmazzák a rivastigminhez képest. Lengyelországban a donepezil háromszor (183), míg Ausztriában és Tajvanon 1,16-1,4-szer gyakrabban rendelik, mint a rivastigmint (181,184). A jelentős különbséget részben az magyarázhatja, hogy Magyarországon a donepezil esetén számos generikum elérhető, szemben a rivastigminnel, melyből csak az eredeti készítmény van forgalomban, ezáltal havi terápiás költsége magasabb.

A ChEi nem-kiváltók között igen magas volt a nootropikumokat alkalmazók aránya, a betegek kétharmada legalább egyszer kiváltott vinpocetint, piracetamot vagy nicergolint. Mint korábban részleteztük (1.4.1 fejezet), a nootropikumoknak kedvező hatása lehet a kognitív funkciókra (87-89), azonban a jelenleg érvényben lévő terápiás ajánlásokban nem szerepel alkalmazásuk (82,83). A magas VaD:AK arány, az eD diagnózisok magas száma, illetve, hogy a szakellátók indikáción túl csak elenyésző arányban alkalmazták a

ChEi-ket, felveti, hogy a nootropikumokat találták egyedüli kezelési lehetőségnek betegeiknél. Ezt támogatja, hogy a ChEi nem-kiváltóknak csupán megközelítőleg 10%-a kapott AK diagnózist is.

5.3.2 Az antidemencia készítmények hatása a túlélésre

Az irodalmi adatokkal összhangban (174-177), vizsgálatunkban a ChEi kiváltók túlélése szignifikánsan hosszabb volt a ChEi nem-kiváltókhöz képest, emellett a csak nootropikumokat kiváltók túlélése is hosszabb volt az antidemencia készítményt egyáltalán nem alkalmazókhöz képest (az adatokat nem ábrázoltuk). Többváltozós analízis igazolta, hogy a ChEi kiváltás független szignifikáns prediktor, azt követően is, ha életkorra és nemre illesztettük az adatokat. Elemzésünk alapján a demenciával diagnosztizáltak medián túlélése 3,01 év, ehhez képest a ChEi nem-kiváltóké 2,50, míg a ChEi kiváltóké esetén több mint négy év. Nem igazolódott szignifikáns különbség a túlélésben a csak ChEi-t ill. a ChEi plusz memantint kiváltók között, bár jelen vizsgálatainkban a memantin hatásának részletes elemzésével nem foglalkoztunk. Egy svéd tanulmány (185) igazolta, hogy ChEi magasabb dózisa és hosszabb folyamatos alkalmazása esetén várható a legjobb túlélés.

A túlélésben észlelt különbségek háttérében feltételezhető, hogy a ChEi kiváltók szorosabb orvosi felügyelet alatt vannak, ezáltal az egyéb megbetegedések vagy szövődmények is hamarabb felismerésre kerülnek. A szorosabb felügyelet elképzelését támogatja megfigyelésünk, hogy körükben gyakrabban végeztek képalkotó vizsgálatokat. Továbbá a ChEi kiváltók alig, de mégis szignifikánsan alacsonyabb átlag életkora alapján valószínűsíthető, hogy a demencia korábbi stádiumában kerültek felismerésre, melyet a hospitalizáció alacsonyabb aránya is alátámaszt.

A hosszabb túlélés mellett a ChEi kiváltók esethalálása is közel a fele volt a ChEi nem-kiváltókhöz viszonyítva (24,5% vs. 49,4%), a ChEi kiváltásnak volt a legerősebb pozitív hatása (EH 2,98, CI95: 2,82-3,14), habár a zavaró vagy egyéb befolyásoló tényezők, mint például a társbetegségek vizsgálatára nem került sor. Mueller és munkatársai (186) elemzése alapján a mortalitás ChEi alkalmazása esetén 40%-kal csökkent és ez a hatás a kovariánsokra (életkor, nem, demográfiai faktorok, felismeréskor mért kognitív funkciók) illesztést követően is szignifikáns mértékű maradt.

5.3.3 Adherencia és perzisztencia ChEi-k esetén

A betegek közel 20%-a egy hónap után nem váltott ki több ChEi receptet a követési idő alatt, sem a donepezil, sem a rivastigmin csoportban, ez az arány hasonló az Ausztriában észlelthez (14%) (181). Eltérően más korábbi vizsgálatoktól (125,183,184), ahol a beteg követését leállították, ha a gyógyszeresedés folytonossága megszakadt, munkánkban tovább vizsgáltuk a gyógyszert elhagyókat is, azt tapasztalva, hogy többségük visszatért a ChEi kezeléshez részleges vagy jó adherenciával, melynek a klinikai gyakorlatban nagy jelentősége lehet.

Vizsgálatunkban a legjobb compliance a rivastigmin tapaszhoz társult, hasonlóan Molinuevo és munkatársai munkájához (187), míg Tajvanon a szájon át alkalmazható rivastigmin és donepezil készítményekkel mértek jobb eredményeket (184).

Egy lengyel vizsgálatban (183) az egyéves perzisztencia donepezil esetén 42,2%, rivastigmin esetén 46,0% volt, 90 napos gyógyszerelési szünet megengedése mellett. Ehhez képest vizsgálatunkban az egyéves perzisztencia 24,6% és 29,0% volt, azonban csak 30 napos gyógyszerkihagyási szünet figyelembevétele mellett, bár elemzésünkben megengedett volt a terápia újrateadése. Habár az összehasonlítás nehézkes az eltérő módszertan miatt, mindkét elemzés alapján a rivastigmin perzisztenciája tűnik jobbnak. Eredményeink hasonlóak a Dél-Koreában megfigyeltékhez, ahol ChEi-re, 30 napos szünettel, az egyéves perzisztencia 24,0% volt (125).

A mind az 5 és 10 mg-os hatáserősségű donepezilt is kiváltók esetén volt a leghosszabb a perzisztencia, a medián 1,17 év volt. Feltehetően mivel a terápiás dózis feltitrálásához mind a két hatáserősségű készítmény szükséges, a betegeket és gondozóikat alaposabban tájékoztatták, többek közt a lehetséges mellékhatásokról, csökkentve ezzel a terápia elhagyásának gyakoriságát.

A mindkét ChEi-t kiváltók medián perzisztenciája hosszabb volt, mint a csak monoterápiát alkalmazóké, azonban adherenciájuk rosszabb volt, magasabb arányban voltak a részlegesen adherens betegek. Az átlagéletkoruk és a diagnózistól az első kiváltásig eltelt idő nem különbözött szignifikánsan a monoterápiás csoportokhoz képest, de az átlag túlélés és esethalálozás esetükben volt a legkedvezőbb. Mindezek alapján felmerül, hogy ezek a betegek az első vényt enyhébb stádiumban váltották ki és a csere a ChEi-k között a tünetek rosszabbodásakor történhetett.

A részlegesen adherens betegek aránya egyaránt magas a monoterápia (22-26%) és a cseres csoportban (47%) is. Valószínűleg ezen betegek és hozzátartozóik ismételt edukációja, szorosabb követése hozzájárulhatna a kielégítőbb alkalmazás eléréséhez.

A ChEi kiváltók 42,9%-a (az elhunyt betegeket nem beleszámítva) abbahagyta a ChEi kezelést és csak megközelítőleg egynegyedük (26,5%) esetében történt kísérlet cserére a ChEi-k között vagy memantinra váltásra.

5.4 A vizsgálatok korlátai és erősségei

A NEUROHUN adatbázis lehetővé teszi, hogy populációs szinten becsüljük meg a szakorvosi ellátásban megjelenő, demenciával és MCI-vel élők számát Magyarországon. Továbbá elérhetővé válik általa a gyógyszerelési adatok elemzése, így a demenciával diagnosztizáltak között felmérhettük a ChEi használati szokásokat. Az adatok specificitását növelni tudtuk a neurológiai és pszichiátriai szakellátások által igazolt diagnózisok alkalmazásával, bár az érintettek számának valószínű alulbecslése árán. A betegek egy jelentős része feltehetően nem kerül be a neurológiai és pszichiátriai szakellátásba, így a háziorvosi praxisok adatainak bevonása révén növelhetnénk a demenciával diagnosztizáltak számát, de a demencia típusának meghatározása így kevésbé megbízható lenne.

A populáció szintű adatbázis révén kiküszöbölhető, hogy az egyes centrumok, szakellátók közötti eltérések torzítsák a mintavételt, az országos ellátásról általános képet ad.

Zavaró vagy módosító tényezők, mint az iskolázottság, felismeréskor észlelt kognitív deficit mértéke, szociális és gazdasági státusz, társbetegségek közvetlen hatását nem vizsgáltuk, mely részben az adatbázis adottságaiból adódik.

A közép-kelet-európai térségből kevés adat áll rendelkezésre a témában, Magyarországon korábbról csak kis elemszámú, valamint neuropatológiai elemzések érhetők el. Ezáltal az éveken át követett, teljes magyar lakosságot lefedő vizsgálat hiánypótló a régióban.

6. Következtetések

A demencia diagnózis klasszifikálása nagy kihívást jelent a klinikusoknak, figyelembe véve, hogy egyelőre hazánkban nem állnak rendelkezésre széleskörűen elérhető, nagy érzékenységgű megerősítő markerek. A kórismét fizikális vizsgálat, neuropszichológiai tesztek, képalkotó vizsgálatok, hosszútávú követés alapján állítjuk fel. Eredményeink alapján mind a demencia, mind az MCI jelentősen aluldiagnosztizált Magyarországon és a betegek alcsoportokba kategorizálása is nagymértékben eltér a nemzetközi adatoktól.

A VaD magasabb arányú előfordulása részben a magasabb stroke incidenciával magyarázható, de ez önmagában nem indokolja, hogy a következményes demencia a leggyakoribb forma legyen; feltételezhető, hogy az AK helyett VaD diagnózist kap a betegek egy része. Valószínű, hogy a nemzetközi és hazai eredményekben a nagyarányú nem-meghatározott demencia előfordulása részben diagnosztikai nehézség következménye lehet, másfelől vélhetően magában foglalja a reverzibilis okok eredményezte demenciákat, encephalopathiákat is.

Törekedni kell a minél pontosabb demencia altípus meghatározására - melyben a koponya képalkotó vizsgálatok számának növelése is segítséget nyújthat – mivel az egyes kórformák lefolyása nagyban különbözik egymástól. Továbbá a nemzetközi adatoktól jelentősen elmaradó medián túlélés okainak tisztázása és korrigálása is sürgető.

A helyes diagnózis meghatározása mellett nagy jelentősége van az elérhető antidemencia terápia mielőbbi megkezdésének, mivel ezzel a betegek túlélése, a betegek és hozzátartozóik életminősége is jelentősen javítható, elodázható az ápolási otthonba kerülés ideje.

A betegek egy jelentős része feltehetően nem kerül be a neurológiai és pszichiátriai szakellátásba, az alapellátók képzése javíthatná a felismert, gondozásba vett esetek számát. Továbbá a szakellátók edukációja az elérhető antidemencia készítmények alkalmazhatóságáról fokozhatná a terápiában részesülők arányát.

7. Összefoglalás

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár számára készült járó- és fekvőbeteg szakellátási finanszírozási jelentésekből származó adatok a közelmúltban kutathatóvá váltak, megfelelő informatikai elemzés révén epidemiológiai elemzésekre alkalmasak. A neurológiai kórképek esetén a BNO-10 diagnózis kódok bizonyítottan alkalmasak a vizsgálatokhoz. A teljes országot lefedő, neurológiai és pszichiátriai szakellátási adatbázist feldolgozva célunk volt a különböző demencia típusok és az enyhe kongitív deficit incidenciájának és prevalenciájának meghatározása BNO-10 kódok alapján, egy többszörösen validált módszerrel.

A közép-kelet-európai prevalencia becslésekhez képest Magyarországon jelentősen elmarad az összdemencia előfordulása. Néhány kivételtől eltekintve világszerte az Alzheimer-kór a leggyakoribb típusú demencia, ezt követi a vaszkuláris demencia. Vizsgálatunkban ennek ellentéte igazolódott, a vaszkuláris típus volt messze a leggyakoribb. Az enyhe kognitív zavar felismerése elmarad a nemzetközi eredményekhez képest. Nemi és életkori eloszlását tekintve a populáció követi az európai, észak-amerikai eredményeket.

Ismert, hogy az antidemencia gyógyszerelés javítja a betegek túlélését, valamint a saját és gondozóik életminőségét, ennek ellenére eredményeink azt igazolták, hogy alkalmazásuk jelentősen elmarad a hazai populációnál. A nemzetközi ajánlásokban nem szereplő nootropikumok rendelése áll főként előtérben, a kolinészteráz gátlókat alig alkalmazzák, hatóanyagok elhagyása gyakoribb, mint esetleges sikertelenség esetén a váltás.

8. Summary

Reports from out- and inpatient specialty services submitted for reimbursement purposes to the National Health Insurance Fund in Hungary have recently become researchable. For neurological diseases, the analysis of ICD-10 codes is an accepted method. By analyzing the nationwide database from the reports of the neurological and psychiatric specialty services based on ICD-10 codes, our aim was to determine the incidence and prevalence of different subtypes of dementias and mild cognitive impairment.

Compared to the estimates in Central and Eastern Europe, the prevalence of total dementia is considerably lower in Hungary. With a few exceptions, Alzheimer's disease is the most common type of dementia worldwide, followed by vascular dementia. In our study, vascular dementia was by far the most common reported dementia form. Recognition of mild cognitive impairment lags behind international results. In terms of gender and age distribution, the population is consistent with European and North American results.

Antidementia medications are known to improve survival of the patients and the quality of life of themselves and their caregivers. Nevertheless, our results have shown that the use of these drugs is considerably lower in the Hungarian population. The redeeming of nootropic agents - not included in the international guidelines - comes mainly to the fore, while cholinesterase inhibitors are rarely used. In addition, discontinuation of cholinesterase inhibitors is more frequent compared to the switch between the different agents in the same class.

9. Irodalomjegyzék

1. Dugger BN, Dickson DW. (2017) Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 9: a028035
2. Elahi FM, Miller BL. (2017) A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol*, 13: 457-476.
3. Balázs N, Bereczki D, Kovács T. (2021) Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias *Ideggyogy Sz*, 74: 379–387.
4. Petersen RC. (2016) Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 22: 404–418.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7: 263-269.
6. Schofield P. (2005) Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease. *Int Psychogeriatr.* 17: S129-S147.
7. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. (2019) Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther.* 11: 1.
8. Almeida OP, Lautenschlager NT. (2005) Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr.* 17: S65-S77.
9. Sipilä PN, Heikkilä N, Lindbohm JV, Hakulinen C, Vahtera J, Elovainio M, Suominen S, Väänänen A, Koskinen A, Nyberg ST, Pentti J, Strandberg TE, Kivimäki M. (2021) Hospital-treated infectious diseases and the risk of dementia: a large, multicohort, observational study with a replication cohort. *Lancet Infect Dis.* 21: 1557-1567.
10. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. (2009) Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 301: 1565-1572.

11. Thvilum M, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Folkestad L, Brix TH, Hegedüs L. (2021) Increased risk of dementia in hypothyroidism: A Danish nationwide register-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 94: 1017-1024.
12. Nordström A, Nordström P. (2018) Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 15: e1002496.
13. Kovacs GG, Botond G, Budka H. (2010) Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathol*. 119: 389-408.
14. Allegri RF. (2020) Moving from neurodegenerative dementias, to cognitive proteinopathies, replacing "where" by "what"... *Dement Neuropsychol*. 14: 237-242.
15. Kawas CH, Kim RC, Sonnen JA, Bullain SS, Trieu T, Corrada MM. (2015) Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Neurology*. 85: 535-542.
16. Rabinovici GD, Carrillo MC, Forman M, DeSanti S, Miller DS, Kozauer N, Petersen RC, Randolph C, Knopman DS, Smith EE, Isaac M, Mattsson N, Bain LJ, Hendrix JA, Sims JR. (2016) Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer's disease neuropathology and implications for drug development. *Alzheimers Dement (N Y)*. 3: 83-91.
17. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. (2001) Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: Effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 15: 31-44.
18. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J. (2003) Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 60: 1586-1590.
19. Tariska P, Klein V, Pánczél G Vitrai J, Knolmayer J, Mészáros A, Urbanics K, Kiss E. (1997) Vascular disease risk factors and findings in patients with Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr*. 25: 237-43.
20. Gorelick PB. (2004) Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*. 35: 2620-2.

21. Mahaman YAR, Embaye KS, Huang F, Li L, Zhu F, Wang JZ, Liu R, Feng J, Wang X. (2022) Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention. *Ageing Res Rev.* 74: 101544
22. Balogh R, Imre N, Gosztolya G, Hoffmann L, Pákáski M, Kálmán J. (2022) The Role of Silence in Verbal Fluency Tasks - A New Approach for the Detection of Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 24: 1-13.
23. Zucchella C, Federico A, Martini A, Tinazzi M, Bartolo M, Tamburin S. (2018) Neuropsychological testing. *Pract Neurol.* 18: 227-237.
24. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, Marton K, Karageorgiou E, Sacco S, Paoletti M, Caverzasi E, Hess CP, Rosen HJ, Geschwind MD. (2017) Neuroimaging in dementia. *Semin Neurol.* 37: 510-537.
25. Galasko DR, Shaw LM. (2017) Alzheimer disease: CSF biomarkers for Alzheimer disease - approaching consensus. *Nat Rev Neurol.* 13: 131-132.
26. Koriath CAM, Kenny J, Ryan NS, Rohrer JD, Schott JM, Houlden H, Fox NC, Tabrizi SJ, Mead S. (2021) Genetic testing in dementia - utility and clinical strategies. *Nat Rev Neurol.* 17: 23-36.
27. Balázs N, Kovács T. (2021) Az Alzheimer-kór heterogenitása. *Orv Hetil.* 162: 970-977.
28. Sancesario GM, Bernardini S. (2018) Diagnosis of neurodegenerative dementia: where do we stand, now?. *Ann Transl Med.* 6: 340.
29. Braak H, Del Tredici K. (2011) The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 121: 171-181.
30. Morris JC. (2005) Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 19: 163-165.
31. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, Khachaturian AS, Vergallo A, Cavedo E, Snyder PJ, Khachaturian ZS. (2018) The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain.* 141: 1917-1933
32. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease:

- recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7: 280-292.
33. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. (2011) The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 7: 270-279.
 34. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B. (1999) Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 13: 38-46.
 35. Braak H, Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82: 239-259.
 36. Lam B, Masellis M, Freedman M, Stuss DT, Black SE. (2013) Clinical, imaging, and pathological heterogeneity of the Alzheimer's disease syndrome. *Alzheimers Res Ther.* 5: 1.
 37. Wu L, Rosa-Neto P, Hsiung GY, Sadovnick AD, Masellis M, Black SE, Jia J, Gauthier S. (2012) Early-onset familial Alzheimer's disease (EOFAD). *Can J Neurol Sci.* 39: 436-445.
 38. Kalaria RN. (2016) Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 131: 659–685.
 39. Pendlebury ST, Rothwell PM. (2009) Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 8: 1006–18
 40. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. (2017) Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol.* 134: 171-186.
 41. Mesulam M, Siddique T, Cohen B. (2003) Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state: observations on CADASIL. *Neurology.* 60: 1183–5.
 42. Keverne JS, Low WC, Ziabreva I, Court JA, Oakley AE, Kalaria RN. (2007) Cholinergic neuronal deficits in CADASIL. *Stroke.* 38: 188–91.

43. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2: 89–98.
44. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. (2002) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 288: 1475–83.
45. Gupta M, Dasgupta A. (2014) Behavioural and psychological symptoms in poststroke vascular cognitive impairment. *Behav Neurol* 2014: 430128.
46. O'Brien JT, Thomas A. (2015) Vascular dementia. *Lancet*. 24;386: 1698-706.
47. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 89: 88-100.
48. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 22: 1689-707.
49. Liu AK, Chang RC, Pearce RK, Gentleman SM. (2015) Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 129: 527-540.
50. Karageorgiou E, Miller BL. (2014) Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol*. 34: 189-201.

51. Gazzina S, Manes MA, Padovani A, Borroni B. (2017) Clinical and biological phenotypes of frontotemporal dementia: Perspectives for disease modifying therapies. *Eur J Pharmacol.* 817: 76-85.
52. Greaves CV, Rohrer JD. (2019) An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol.* 266: 2075-2086.
53. Chahine LM, Rebeiz T, Rebeiz JJ, Grossman M, Gross RG. (2014) Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurol Clin Pract.* 4: 304-312.
54. Ling H. Clinical Approach to Progressive supranuclear palsy. (2016) *J Mov Disord.* 9: 3-13.
55. Olney NT, Spina S, Miller BL. (2017) Frontotemporal dementia. *Neurol Clin.* 35: 339-374.
56. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, Clark CN, Mummery CJ, Schott JM, Rossor MN, Fox NC, Crutch SJ, Rohrer JD, Warren JD. (2018) Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol.* 265: 1474-1490.
57. Kertesz A. (2007) Pick complex--historical introduction. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 21: S5-7.
58. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. (2016) Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther.* 30: 8-23.
59. Gao S, Burney HN, Callahan CM, Purnell CE, Hendrie HC. (2019) Incidence of dementia and Alzheimer disease over time: A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 67: 1361-1369.
60. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Al-Rahamneh MJ, Aguinaga-Ontoso I. (2017) Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013. *Eur J Neurol;* 24: 858-866.
61. Office for National Statistic. Deaths registered in England and Wales: 2019; <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsregistrationssummarytables/2019> Betöltve 2022. január 1.

62. Prince M, Wimo AGM, Ali GC, Wu YT, Prina M. (2015) World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International.
63. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. (2000) Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 54: S4-S9.
64. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. (2017) Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimers Dement*. 13: 28-37.
65. Knopman DS, Roberts RO. (2011) Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci*. 45: 330-335.
66. van der Flier WM, Scheltens P. (2005) Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76 Suppl 5: v2-7.
67. Joling KJ, Janssen O, Francke AL, Verheij RA, Lissenberg-Witte BI, Visser PJ, van Hout HPJ. (2020) Time from diagnosis to institutionalization and death in people with dementia. *Alzheimers Dement*. 16: 662-671.
68. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. (2013) Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 28:1109-1124.
69. Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. (2002) Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 59: 1764-1767.
70. Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. (2014) The natural history of dementia. *Psychogeriatrics* 14: 196–201.
71. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 9: 63-75.e2
72. Kiejna A, Frydecka D, Adamowski T, Bickel H, Reynish E, Prince M, Caracciolo B, Fratiglioni L, Georges J. (2011) Epidemiological studies of cognitive impairment and dementia across Eastern and Middle European countries

- (epidemiology of dementia in Eastern and Middle European Countries). *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 26: 111-117.
73. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E, Di Pucchio A, Marzolini F, Canevelli M, Di Fiandra T, Vanacore N. (2018) A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: Estimates from the highest-quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. *J. Alzheimers Dis.* 66: 1471-1481.
74. Alzheimer Europe. The prevalence of dementia in Europe 2019 <https://www.alzheimer-europe.org/dementia/prevalence-dementia-europe> Betöltve 2022. január 22.
75. Vincze G, Almos P, Boda K, Döme P, Bódi N, Szlávik G, Maglóczki E, Pákáski M, Janka Z, Kálmán J. (2007) Risk factors of cognitive decline in residential care in Hungary. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 22: 1208-1216.
76. Leel-Össy L. (1995) Incidence of Alzheimer's dementia in homes for the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 21: 21-26.
77. Kovács GG, Kővári V, Nagy Z. (2008) Dementiával járó kórképek gyakorisága az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet hároméves neuropatológiai anyagában. *Ideggyogy. Sz.* 61: 24-32.
78. Linka E, Kispál G, Szabó T, Bartkó G. (2001) A dementia szűrése és a betegek egyéves követése egy háziorvosi praxisban *Ideggyogy. Sz.* 54: 156-160.
79. Leel-Össy L, Józsa I, Szűcs I, Kindler M. (2005) Szűrővizsgálatok a dementia korai felderítésére (Családorvosi körzetekben és idősek otthonában). *Medicus Universalis* 38: 149-160.
80. Érsek K, Kárpáti K, Kovács T, Csillik G, Gulácsi AL, Gulácsi L (2010) A dementia epidemiológiája Magyarországon. *Ideggyogy. Sz.* 63: 175-182.
81. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, Rosenbaum A, Wethe JV, Langenbahn DM, Malec JF, Bergquist TF, Kingsley K, Nagele D, Trexler L, Fraas M, Bogdanova Y, Harley JP. (2019) Evidence-based cognitive rehabilitation: systematic review of the literature from 2009 through 2014. *Arch Phys Med Rehabil.* 100: 1515-1533
82. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, Nacmias B, Pasquier F, Popescu BO, Rektorova I, Religa D, Rusina R, Rossor M, Schmidt R, Stefanova E, Warren JD, Scheltens P. (2012) EFNS-ENS Guidelines on the

- diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol.* 19: 1159-79
83. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R Jr, Montero-Odasso M, Rockwood K, Rosa-Neto P, Seitz D, Sivananthan S, Smith EE, Soucy JP, Vedel I, Gauthier S; CCCDTD5 participants. (2020) Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement.* 16: 1182-1195.
84. Birks JS, Harvey RJ. (2018) Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6: CD001190.
85. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, Galimberti D, Georges J, Heneka MT, Hort J, Laczó J, Molinuevo JL, O'Brien JT, Religa D, Scheltens P, Schott JM, Sorbi S. (2015) EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 22: 889-898.
86. Cummings J, Aisen P, Apostolova LG, Atri A, Salloway S, Weiner M. (2021) Aducanumab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 8: 398-410.
87. Winblad B. (2005) Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev.* 11: 169-82.
88. Zhang YS, Li JD, Yan C. (2018) An update on vinpocetine: New discoveries and clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 819: 30-34.
89. Saletu B, Garg A, Shoeb A. (2014) Safety of nicergoline as an agent for management of cognitive function disorders. *Biomed Res Int.* 2014: 610103.
90. Wu CY, Hu HY, Chow LH, Chou YJ, Huang N, Wang PN, Li CP. (2015) The effects of anti-dementia and nootropic treatments on the mortality of patients with dementia: A population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One.* 10: e0130993
91. Suliman NA, Mat Taib CN, Mohd Moklas MA, Adenan MI, Hidayat Baharuldin MT, Basir R. (2016) Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropic. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016: 4391375.

92. Nicergolin magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. január 29.
https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000012838_20201102115303.doc
93. Vinpocetin magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. január 29.
https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000016777_201911111100504.doc
94. Gingko biloba magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. január 29.
https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000142600_20220107095314.doc
95. Piracetam magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. január 29.
https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000016775_20200709165349.doc
96. Qian ZM, Ke Y. (2014) Huperzine A: Is it an effective disease-modifying drug for Alzheimer's disease? *Front Aging Neurosci.* 6: 216.
97. Sharma K. (2019) Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep.* 20: 1479-1487.
98. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. (2012) Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol.* 3: 73.
99. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, Mittler P, Passmore P, Ritchie C, Robinson L, Sampson EL, Taylor JP, Thomas A, Burns A. (2017) Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 31: 147-168.
100. Donepezil magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. március 09.
https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000027192_20220124094725.doc
101. Rivastigmin magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. március 09.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exelon-epar-product-information_hu.pdf
102. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. (2019) Diagnosis and management of dementia: Review. *JAMA.* 322: 1589-1599.
103. Cummings JL, Geldmacher D, Farlow M, Sabbagh M, Christensen D, Betz P. (2013) High-dose donepezil (23 mg/day) for the treatment of moderate and severe Alzheimer's disease: drug profile and clinical guidelines. *CNS Neurosci Ther.* 19: 294-301.

104. Farlow MR, Sadowsky CH, Velting DM, Meng X, Islam MZ. (2015) Evaluating response to high-dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch in patients with severe Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 21: 513-519.
105. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. (2021) Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2: CD013306.
106. Rammes G, Danysz W, Parsons CG. (2008) Pharmacodynamics of memantine: an update. *Curr Neuropharmacol.* 6: 55-78.
107. Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. (2013) Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 9: 338-345.
108. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. (2019) Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD003154.
109. Wang HF, Yu JT, Tang SW, Jiang T, Tan CC, Meng XF, Wang C, Tan MS, Tan L. (2015) Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 86: 135-143.
110. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. (2016) The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 537: 50-6.
111. Rabinovici GD. (2021) Controversy and progress in Alzheimer's disease - FDA approval of Aducanumab. *N Engl J Med.* 385: 771-774.
112. Belden CM, Connor DJ, Pearson C, Jacobson S, Davis K, Yaari R, Singh U. (2010) The Alzheimer's questionnaire: a proof of concept study for a new informant-based dementia assessment. *J Alzheimers Dis.* 22: 1015-21.

113. Unim B, Mattei E, Carle F, Tolonen H, Bernal-Delgado E, Achterberg P, Zaletel M, Seeling S, Haneef R, Lorcy AC, Van Oyen H, Palmieri L. (2022) Health data collection methods and procedures across EU member states: findings from the InfAct Joint Action on health information. *Arch Public Health*. 80: 17.
114. Kryszinska K, Sachdev PS, Breitner J, Kivipelto M, Kukull W, Brodaty H. (2017) Dementia registries around the globe and their applications: A systematic review. *Alzheimers Dement*. 13: 1031-1047.
115. Perera G, Pedersen L, Ansel D, Alexander M, Arrighi HM, Avillach P, Foskett N, Gini R, Gordon MF, Gungabissoon U, Mayer MA, Novak G, Rijnbeek P, Trifirò G, van der Lei J, Visser PJ, Stewart R. (2018) Dementia prevalence and incidence in a federation of European Electronic Health Record databases: The European Medical Informatics Framework resource. *Alzheimers Dement*. 14: 130-139.
116. Lau HS, de Boer A, Beuning KS, Porsius A. (1997) Validation of pharmacy records in drug exposure assessment. *J Clin Epidemiol*, 50: 619–625.
117. Phung TK, Andersen BB, Høgh P, Kessing LV, Mortensen PB, Waldemar G. (2007) Validity of dementia diagnoses in the Danish hospital registers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 24: 220-8.
118. van de Vorst IE, Vaartjes I, Sinnecker LF, Beks LJ, Bots ML, Koek HL. (2015) The validity of national hospital discharge register data on dementia: a comparative analysis using clinical data from a university medical centre. *Neth J Med*. 73: 69-75.
119. St Germaine-Smith C, Metcalfe A, Pringsheim T, Roberts JI, Beck CA, Hemmelgarn BR. (2012) Recommendations for optimal ICD codes to study neurologic conditions: a systematic review. *Neurology*, 79: 1049–1055
120. Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D. (2015) A kórházi adatlapok jelentéseinek alkalmazhatósága epidemiológiai elemzésekre az ischaemiás cerebrovascularis betegségek példája alapján. *Orv Hetil*, 156: 1540–1546.
121. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Keskinaslan A, Khan ZM. (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 11: 44-7.

122. Lam WY, Fresco P. (2015) Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015: 217047.
123. Oberfrank F, Ajtay A, Bereczki D. (2018) Demand for neurological services in Central Eastern Europe: a 10-year national survey in Hungary. *Eur J Neurol*, 25: 984–990.
124. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. (2002) Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 288: 455-61.
125. Ahn SH, Choi NK, Kim YJ, Seong JM, Shin JY, Jung SY, Park BJ. (2015) Drug persistency of cholinesterase inhibitors for patients with dementia of Alzheimer type in Korea. *Arch Pharm Res.* 38: 1255-62.
126. Pace M, Lanzieri G, Glickman M, Grande E, Zupanic T, Wojtyniak B, Gissler M, Cayotte E, Agafitei L. (2013) Revision of the European Standard Population. Report of Eurostat's Task Force. Eurostat, European Union. <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f> Betöltve 2022. február 05.
127. Központi Statisztikai Hivatal Népszámlálás 2011. <https://www.ksh.hu/nepszamlalas/?lang=hu> Betöltve 2022. február 05.
128. Európai lakossági egészségfelmérés, KSH Egészségügyi helyzetkép 2019 https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/pdf/egeszsegugyi_helyzetkep_2019.pdf Letöltve 2022.február 08.
129. Prémium Önkéntes Pénztárak felmérése (2021) <https://tudastar.money.hu/hir/20211108/kiderult-mennyit-koltunk-maganegeszsegugyre-repulnek-a-millio-k-a-fogorvosnal/> Betöltve 2022. február 11.
130. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Járóbeteg Szabálykönyv http://www.neak.gov.hu//data/cms1030671/teljes_szabalykonyv_3_2022_EMMI_hatalyos_20220201.docx Letöltve 2022. február 11.
131. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Fekvőbeteg-szakellátási kézikönyv Letöltve 2022. február 11. http://www.neak.gov.hu//data/cms1030584/10_2012_NEFMI_fekvo_20220101.docx

132. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Az emelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó gyógyszerek, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre (2022) Letöltve 2022. február 11. http://neak.gov.hu//data/cms1030649/EU_emelt_tamogatasi_lista__2022_02.pdf
133. Memantin magyarországi alkalmazási előirat, letöltve 2022. március 09. https://ogyei.gov.hu/kiseroirat/ah/ah_0000081751_20210809090234.doc
134. OECD/European Union (2018), “Dementia prevalence”, in Health at a Glance: Europe 2018: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris/European Union, Brussels.
135. Cenko B, Ozgo E, Rapaport P, Mukadam N. (2021) Prevalence of dementia in older adults in Central and Eastern Europe: a systematic review and meta-analysis *Psychiatry Int.* 2: 191-210.
136. Stefanova E, Pekmezovic T, Nalic D, Kostic VS. (2004) The diagnosis of dementia is unspecified—report of a pilot survey of dementia in Belgrade. *Gerontology* 50: 260–261.
137. Dimitrov I Tzourio C, Milanov I, Deleva N, Traykov L. (2012) Prevalence of dementia and mild cognitive impairment in a Bulgarian urban population. *Am. J. Alzheimer’s Dis. Other Dement.* 27: 131–135.
138. Kruja J, Rakacolli M, Prifti V, Buda L, Agolli D. (2002) Epidemiology of dementia in Tirana, Albania. In Proceedings of the 6th congress of the European Federation of Neurological Societies, Vienna, Austria, 9: 161
139. Központi Statisztikai Hivatal A népesség összetétele főbb korcsoportok szerint, eltartottsági ráták, öregedési index https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0004.html Betöltve 2022. március 09.
140. OECD.stat Health <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=30114> Betöltve 2022. március 2.
141. Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő Járóbeteg-szakellátás publikus információi Betöltve 2022. március 09. http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalok/publikus_forgalmi_adatok/gyogyito_megelozo_forgalmi_adat/jarobeteg_szakellatas_publikos_informacioi.html

142. Kalaria RN, Friedland RP, Galasko D, Hall K, Luchsinger JA, Ogunniyi A, Perry EK, Potocnik F, Prince M, Stewart R, Wimo A, Zhang ZX, Antuono P. (2008) Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 7:812-826.
143. GBD 2016 Stroke Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18: 439-458.
144. Connolly A, Gaehl E, Martin H, Morris J, Purandare N. (2015) Underdiagnosis of dementia in primary care: variations in the observed prevalence and comparisons to the expected prevalence. *Aging Ment. Health.* 15: 978-984
145. Nakamura AE., Opaleye D, Tani G, Ferri CP. (2015) Dementia underdiagnosis in Brazil. *Lancet.* 385: 418-419.
146. Európai lakossági egészségfelmérés, KSH 2014 Letöltve 2022.02.08. https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/elef/elef2014_osszefoglalo.pdf
147. Balogh R, Imre N, Papp E, Kovács I, Heim S, Karádi K, Hajnal F, Pákáski M, Kálmán J.. (2020) Dementia in Hungary: General practitioners' routines and perspectives regarding early recognition. *Eur J Gen Pract.* 26: 7-13.
148. Hamilton CA, Matthews FE, Donaghy PC, Taylor JP, O'Brien JT, Barnett N, Olsen K, Durcan R, Roberts G, Ciafone J, Barker SAH, Firbank M, McKeith IG, Thomas AJ. (2021) Progression to dementia in mild cognitive impairment with Lewy bodies or Alzheimer disease. *Neurology.* 96: e2685–93.
149. Michaud TL, Su D, Siahpush M, Murman DL. (2017) The Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia Considering Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 7: 15-29.
150. Központi Statisztikai Hivatal Egészségügyi kiadások alrendszerenként, a GDP %-ában, egészségügyi beruházási ráfordítás https://www.ksh.hu/stadat_files/ege/hu/ege0002.html Betöltve 2022. február 28.
151. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. (2014) Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol.* 6: 37-48.
152. Podcasy JL, Epperson CN. (2016) Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci.* 18: 437-446.

153. Központi Statisztikai Hivatal Születéskor várható átlagos élettartam, átlagéletkor https://www.ksh.hu/stadat_files/nep/hu/nep0039.html Betöltve 2022. február 28.
154. Fishman E. (2017) Risk of developing dementia at older ages in the United States. *Demography*. 54: 1897-1919.
155. Carone M, Asgharian M, Jewell NP. (2014) Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data. *J Am Stat Assoc*. 109: 24-35.
156. Pfeffer A, Chodakowska M, Czyzewski K. (2011) The prevalence of dementia in Warsaw centenarians: A population-based study. *Post epy Nauk Med*. 25: 28–33.
157. Beam CR, Kaneshiro C, Jang JY, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M. (2018) Differences between women and men in incidence rates of dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 64: 1077-1083.
158. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. (2014) Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*. 6: 37-48.
159. Wu YT, Clare L, Hindle JV, Nelis SM, Martyr A, Matthews FE. (2018) Dementia subtype and living well: results from the Improving the experience of Dementia and Enhancing Active Life (IDEAL) study. *BMC Med*. 16: 140.
160. Garcia-Ptacek S, Farahmand B, Kåreholt I, Religa D, Cuadrado ML, Eriksson M. (2014) Mortality risk after dementia diagnosis by dementia type and underlying factors: a cohort of 15,209 patients based on the Swedish Dementia Registry. *J. Alzheimers Dis*. 41: 467-477.
161. Subic A, Zupanic E, von Euler M, Norrving B, Cermakova P, Religa D, Winblad B, Kramberger MG, Eriksson M, Garcia-Ptacek S. (2018) Stroke as a cause of death in death certificates of patients with dementia: A cohort study from the Swedish Dementia Registry. *Curr. Alzheimer Res*. 15: 322-1330.
162. Callisaya ML, Purvis T, Lawler K, Brodtmann A, Cadilhac DA, Kilkenny MF (2020) Dementia is associated with poorer quality of care and outcomes after stroke: An observational study. *J. Gerontol. A. Biol. Sci Med. Sci*. glaa139.

163. Broulikova HM, Arltova M, Kuklova M, Formanek T, Cermakova P. (2020) Hospitalizations and mortality of individuals with dementia: evidence from Czech National Registers. *J Alzheimers Dis.* 75: 1017-1027.
164. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. (2013) Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 28: 1109-1124.
165. White L, Fishman P, Basu A, Crane PK, Larson EB, Coe NB. (2020) Dementia is associated with earlier mortality for men and women in the United States. *Gerontol Geriatr Med.* 6: 2333721420945922.
166. Grand JH., Caspar S, Macdonald SW. (2011) Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care. *J. Multidiscip. Healthc.* 4: 125-147.
167. Galvin JE, Valois L, Zweig Y. (2014) Collaborative transdisciplinary team approach for dementia care. *Neurodegener. Dis. Manag.* 4: 455-469.
168. Hargis MB, Castel AD. (2018) Improving medication understanding and adherence using principles of memory and metacognition. *Policy Insights Behav Brain Sci.* 5: 147–154.
169. Kocurek B. (2009) Promoting medication adherence in older adults... and the rest of us. *Diabetes Spectr.* 22: 80–84.
170. Benjamin RM. (2012) Medication adherence: Helping patients take their medicines as directed. *Public Health Reports,* 127: 2–3.
171. Iuga AO, McGuire MJ. (2014) Adherence and health care costs. *Risk management and healthcare policy.* 7: 35–44.
172. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. (2018) Medication adherence in older patients with dementia: A systematic literature review. *J Pharm Pract.* 31: 322-334.
173. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Alston-Knox C. (2019) Determinants of medication adherence in older people with dementia from the caregivers' perspective. *Int Psychogeriatr.* 31: 331-339.
174. Pilotto A, Polidori MC, Veronese N, Panza F, Arboretti Giancristofaro R, Pilotto A, Daragjati J, Carrozzo E, Prete C, Gallina P, Padovani A, Maggi S; Multidimensional Prognostic Index (MPI)_Age Project Investigators. (2018) Association of antidementia drugs and mortality in community-dwelling frail

- older patients with dementia: the role of mortality risk assessment. *J Am Med Dir Assoc.* 19: 162-168.
175. Hapca S, Burton JK, Cvoro V, Reynish E, Donnan PT. (2019) Are antidementia drugs associated with reduced mortality after a hospital emergency admission in the population with dementia aged 65 years and older? *Alzheimers Dement (N Y).* 5: 431-440.
176. Linna M, Vuoti S, Silander K, Hörhammer I, Halminen O, Mikkola T, Koivuranta-Vaara P, Virta LJ, Koivusalo M, Ylisaukko-Oja T. (2019) Impact of anti-dementia medication on the risk of death and causes of death in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 71: 1297-1308.
177. Bhattacharjee S, Patanwala AE, Lo-Ciganic WH, Malone DC, Lee JK, Knapp SM, Warholak T, Burke WJ. (2019) Alzheimer's disease medication and risk of all-cause mortality and all-cause hospitalization: A retrospective cohort study. *Alzheimers Dement (N Y).* 5: 294-302.
178. Koller D, Hua T, Bynum JP. (2016) Treatment patterns with antidementia drugs in the United States: Medicare Cohort Study. *J Am Geriatr Soc.* 64: 1540-8.
179. Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, de Eugenio R, Márquez F, Carmona O, Gich J, Manzano A, Viñas M, Roig AM, Garre-Olmo J. (2017) Trends in the prescription and long-term utilization of antidementia drugs among patients with Alzheimer's disease in Spain: A cohort study using the Registry of Dementias of Girona. *Drugs Aging.* 34: 303-310.
180. Donegan K, Fox N, Black N, Livingston G, Banerjee S, Burns A. (2017) Trends in diagnosis and treatment for people with dementia in the UK from 2005 to 2015: a longitudinal retrospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2: e149-e156.
181. Wurm R, Stamm T, Reichardt B, Schwarz F, Parvizi T, Silvaieh S, König T, Cetin H, Stögmann E. (2020) Prescription patterns of antidementives in a high income country: A pharmacoepidemiologic study. *Alzheimers Dement (N Y).* 6: e12014.

182. GBD 2016 Dementia Collaborators. (2019) Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18: 88-106.
183. Kostev K, Kurylo P, Kosik J, Jacob L. (2019) One-year persistence with donepezil, memantine, and rivastigmine in more than 66,000 elderly patients followed in Poland. *J Alzheimers Dis.* 70: 899-905.
184. Chang CJ, Chou TC, Chang CC, Chen TF, Hu CJ, Fuh JL, Wang W, Chen CM, Hsu W, Huang CC. (2018) Persistence and adherence to rivastigmine in patients with dementia: Results from a noninterventional, retrospective study using the National Health Insurance research database of Taiwan. *Alzheimers Dement (N Y).* 5: 46-51.
185. Wattmo C, Londos E, Minthon L. (2015) Longitudinal associations between survival in Alzheimer's disease and cholinesterase inhibitor use, progression, and community-based services. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 40: 297-310.
186. Mueller C, Perera G, Hayes RD, Shetty H, Stewart R. (2018) Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: a retrospective survival analysis. *Age Ageing.* 47: 88-94.
187. Molinuevo JL, Arranz FJ. (2012) Impact of transdermal drug delivery on treatment adherence in patients with Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 12: 31-7.

10. Saját publikációk jegyzéke

I. Az értekezés témájában megjelent közlemények:

1. **Balázs N**, Ajtay A, Oberfrank F, Bereczki D, Kovács T. (2021) Dementia epidemiology in Hungary based on data from neurological and psychiatric specialty services. *Sci Rep.* 11:10333.
2. **Balázs N**, Bereczki D, Ajtay A, Oberfrank F, Kovács T. (2022) Cholinesterase inhibitors for the treatment of dementia: real-life data in Hungary. *Geroscience.* 44:253- 263.
3. **Balázs N**, Kovács T. (2021) Az Alzheimer-kór heterogenitása. *Orv Hetil.* 162:970-977.
4. **Balázs N**, Bereczki D, Kovács T. (2021) Cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer and non-Alzheimer dementias. *Ideggyogy Sz.* 74:379-387.

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – közlemények:

1. **Balázs N**, Milanovich D, Hornyák C, Bereczki D, Kovács T. (2019) Late-onset Niemann-Pick disease type C overlapping with frontotemporal dementia syndromes: a case report. *J Neural Transm (Vienna).* 126:1501-1504.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Bereczki Dániel Professzor Úrnak, hogy a Neurológiai Klinikán végezhettem a kutatómunkámat és azt mindvégig kiváló meglátásaival és tanácsaival segítette.

Köszönet illeti Dr. Ajtay Andrást és Vinnai Pétert az adatbázis létrehozásában nyújtott segítségükért. Valamint hálával tartozom Dr. Jahn Kornélnak nélkülözhetetlen szakértelméért és önzetlen segítségéért az akadályok leküzdésében.

Köszönöm a barátaimnak a végtelen megértést, türelmet és biztató közeget, amivel körülvettek és támogatták a dolgozatom létrejöttét.

Mindenekfelett köszönettel tartozom témavezetőmnek és mentoromnak, Dr. Kovács Tibornak, aki megismertetett a neurológia eleganciájával és mindig számíthattam támogatására, segítségére, megértésére.