

Epidemiológiai vizsgálatok demenciában

Doktori értekezés

Dr. Balázs Nóra

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovács Tibor PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Purebl György PhD, egyetemi docens

Tagok: Dr. Hidas Zoltán PhD, egyetemi docens

Dr. Fazekas Gábor PhD, egyetemi docens

Budapest
2022

1. Bevezetés

A demencia kognitív deficittel és lebenytünetekkel járó szindróma, mely a beteg mindennapi aktivitásában vagy munkájában zavart okoz. A neuropszichológiai tesztekkel mérhető károsodással bír, de a mindennapi aktivitást nem korlátozó állapot leírására az enyhe kognitív zavar (mild cognitive impairment, MCI) fogalmát vezették be. A szinaptikus diszfunkcióhoz, neuron- és gliasejt pusztuláshoz többféle patomechanizmus vezethet: toxikus, infektív, metabolikus, traumás vagy vaszkuláris károsodások mellett intra- és extracelluláris kóros fehérjék felszaporodása a degeneratív eredetű demenciákra jellemző. A keveredő degeneratív és nem degeneratív folyamatok a biomarkereken alapuló differenciáldiagnosztikát megnehezítik, jelenleg még mindig neuropatológiai (autopsziás) a degeneratív idegrendszeri betegségek definitív diagnózisa. A klinikai kép, neuropszichológiai tesztek, képalkotó eljárások, likvor biomarkerek, genetikai vizsgálatok kombinált alkalmazása jelentős előrelépést jelentenek a minél pontosabb *in vivo* diagnosztikában. Az Alzheimer-kór (AK) a leggyakoribb demencia, az összes eset nagyjából 60%-át teszi ki. A 65 év feletti korosztályban a vaszkuláris demencia (VaD) és Lewy-testes demenciák követik, míg a fiatalabb populációnál a frontotemporális demencia előfordulása a második leggyakoribb az AK után. Az életkor előrehaladtával a demencia prevalenciája folyamatosan nő, 90%-ban a 65 év feletti populációt érinti. Egyes országokban (pl. Anglia, Skócia) a vezető halálokok közé tartozik, ezáltal az öregedő társadalmakban világszerte egyre jelentősebb szociális, egészségügyi és gazdasági terhet jelent. Becslések szerint 2015-ben 45-50 millió ember élt valamilyen típusú demenciával abban az évben 818 milliárd dolláros összköltséget generálva, míg várhatóan számuk 2050-re közel megháromszorozódik. Európa egészére ill. a nyugat-európai régió országaiban a 60 év feletti populációban a demencia bármely típusának prevalenciáját 7% körülire mérték, egyes becslések szerint ez a közép-kelet európai lakosságra is vonatkoztatható.

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. 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.

A 65 év feletti populáció több mint felének öt vagy még több különböző gyógyszert kellene rendszeresen szednie krónikus betegségeinek kezelésére. Azonban az érintettek több mint felének nehézségei vannak a kezelőorvos által előírt alkalmazási javaslat követésével. A különböző demencia típusok is elsősorban ezt a korcsoportot érintik, a kognitív és viselkedési tünetek miatt még komplikáltabb a különböző készítmények előírásnak megfelelő, precíz alkalmazása. Habár igazolt, hogy az antidemencia gyógyszerelés mellett a betegek hosszabb túlélése várható, a készítmények alkalmazásának prevalenciája és a gyógyszereléssel való együttműködés meglehetősen eltérő világszerte.

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 életkilátása érdekében. Hazánkban korábban a demenciával élők számát családorvosi praxisok, illetve idősotthonok lakóinak kis elemszámú vizsgálati eredményeinek teljes lakosságra kivetítésével igyekeztek megbecsülni. Ezek a felmérések azonban a nemzetközi adatok projekciós becsléseihez 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 demenciát okozó betegségek oki terápiája még nem ismert, de a tünetek enyhítésére (elsősorban AK-ban) rendelkezésre állnak a ChEi-k és az NMDA receptor gátló memantin. A nem kezeltékhez 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

Magyarországon állami, egybiztosítós rendszerű egészségügyi rendszer működik, minden járó- és fekvőbeteg ellátás, valamint a receptköteles gyógyszerek gyógyszerertári jelentése az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (2017 január elsejétől Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő) számára megküldésre kerül. Ezekből az adatokból hozták létre a NEUROHUN adatbázist mely a háziorvosi jelentések kivételével teljes, szakmától független szakellátási adatokat tartalmaz. Az adatbázisban a betegek eredeti azonosítóik helyett kódolt, anonimizált azonosítókkal regisztráltak.

3.1 Diagnózisok definiálása

A Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) 10. kiadása alapján minden kognitív zavarral járó diagnózist kiválasztottunk, majd ezeket négy kategóriába csoportosítottuk (1. táblázat).

1. 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)

A diagnózisok leválogatása során kizárólag szakorvosi ellátásokhoz társuló szakmakódokat vettünk figyelembe, a diagnosztikai és nem orvosi ellátások 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 vagy pszichiátriai szakellátótól kapta, ezzel fokozva a diagnózis specificitását.

3.2 A gyógyszerek kiválasztása

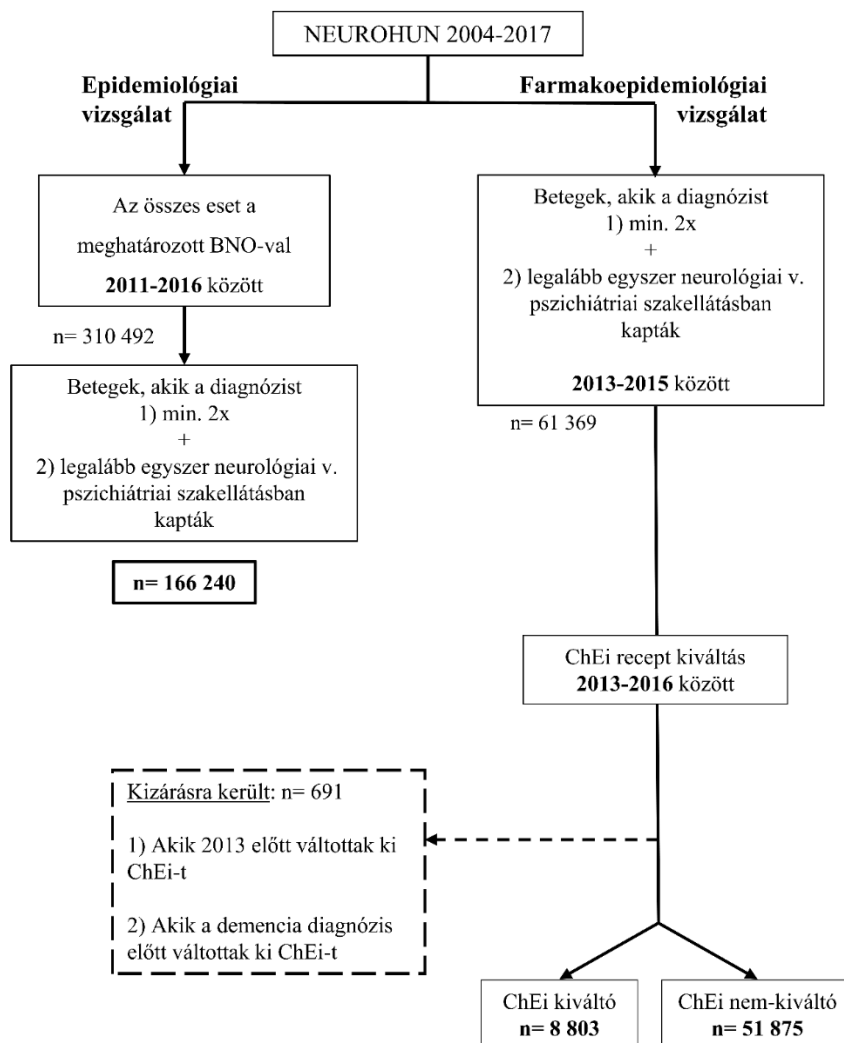
A vizsgált periódusban elérhető vényköteles antidemencia készítményeket a **2. táblázat** foglalja össze. A vizsgálatokhoz a gyógyszerek kiváltási dátumát vettük figyelembe, az így alkotott kiváltó és nem-kiváltó csoportok erre utalnak, a felírás megtörténtét az adatok nem tartalmazzák. A továbbiakban használt nem-kiváltó definíció nem ad információt arról, hogy a készítmény felírást követően nem került kiváltásra vagy nem került felírásra, így nem jelenti a beteg együttműködésének hiányát.

2. táblázat A Magyarországon elérhető vényköteles antidemencia készítmények összefoglalása 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

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

3.3 Betegek beválogatása

Az epidemiológiai vizsgálatokat 2011-2016 között demencia vagy MCI diagnózist kapott betegek adataival végeztük. Az epidemiológiai vizsgálatokhoz beválogatott betegek közül a farmakoepidemiológiai elemzésekbe bevont populáció esetén szempont volt, hogy a diagnózist megelőzően semmilyen indikációval ne kapjanak a betegek ChEi 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, így minden beteg esetében minimum egy év követési idő állt rendelkezésre (1. ábra).



1. ábra A betegek beválogatásának folyamatábrája

3.4 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 egy kiválasztott időszakban (2013. október) a definiált BNO-kkal megjelent betegek mindkét rendszerben, a keresést mindkét rendszer felől indítva megtalálhatóak-e. Végül a betegekhez rendelt diagnózisok klinikai relevanciáját is megvizsgáltuk, a validálásba beválogatott alcsoport orvosi dokumentációjának áttekintésével meggyőződünk róla, hogy a klinikai kép a demencia diagnózisát támogatja.

3.5 Adherencia és perzisztencia meghatározása

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% (**Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**).

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. Amennyiben a betegnél előfordult a 30 napos limitet túllépő kihagyás, úgy a perzisztenciát az egyes periódusok átlagából számoltuk.

3.6 Statisztika

Incidenciát és prevalenciát számoltunk, az adatokat nem, korcsoport és diagnózist megállapító szakma szerint elemeztük. Leíró és túlélési analíziseket végeztünk demencia típusok szerint és a ChEi-t kiváltó és nem-kiváltó populációk esetén.

4. Eredmények

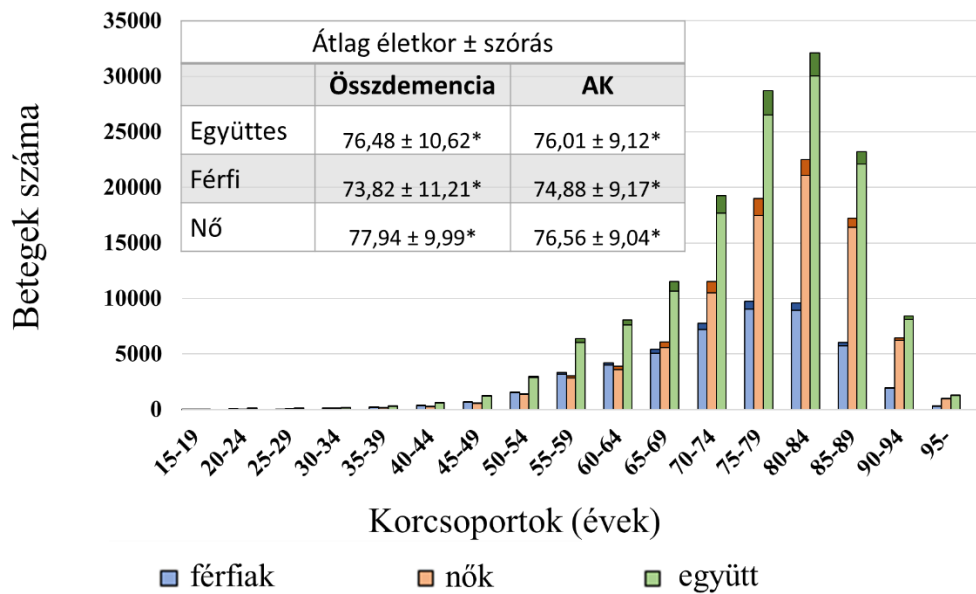
A 2011-2016 közötti időszakban 144.407 demencia diagnózist (148.773 neurológiai és 318.290 pszichiátriai szakellátásban) kapott beteg több mint 1.956.000 (689.000 neurológiai, 1.087.000 pszichiátriai) megjelenése dokumentált az egészségügyi ellátórendszerben (a háziorvosi praxisok adatait nem tartalmazva), míg kizárólag MCI diagnózist 21.833 beteg kapott a hatéves periódusban. Az összemencia, csak AK (+/- MCI) és az MCI 2011-2016 évenkénti prevalencia és incidencia értékeinek átlagából becsültük meg a kórképek magyarországi előfordulását (**3. táblázat**).

3. 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 történt

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

Korcsoportonkénti elemzés során 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 csúcst a 80-84 éves korcsoportban érte el, majd férfi túlsúllyal előfordulása csökkenni kezdett. Az átlagéletkor 70 és 80 év között volt minden demencia típus esetén (**2. ábra**). 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.



2. ábra A demenciák korcsoportonkénti megoszlása 2011-2016 között

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

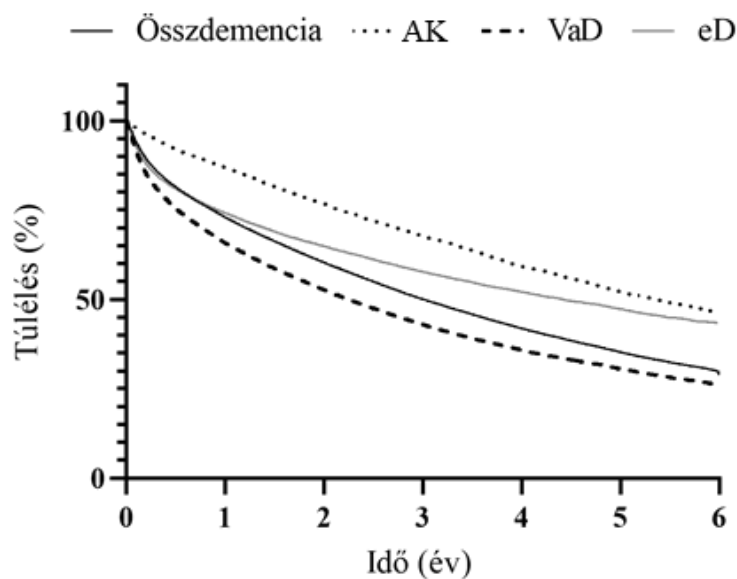
A demencia diagnózisok 45,1%-át a pszichiátriai, 20,6%-át a neurológiai szakellátásban adták, míg a maradék 34,3%-ban mind a két szakellátó látókörébe került a beteg. A három csoport között szignifikáns különbség igazolódott az átlagéletkor és a medián túlélés terén egyaránt: a legmagasabb átlagéletkor 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 (**4. táblázat**).

4. 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

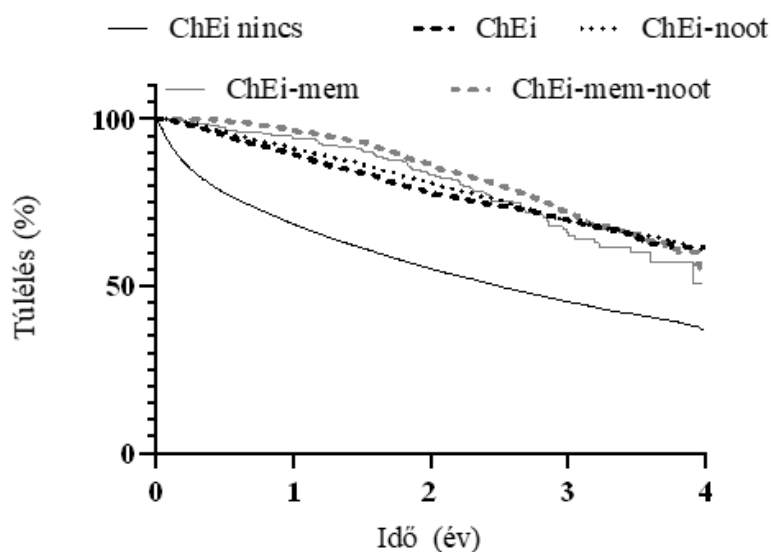
BNO kódot adó szakma	Neurológia	Pszichiátria	Mindkettő
Betegek száma	29 720	65 118	49 569
AK diagnózisok száma	8 980	8 873	15 731
VaD diagnózisok száma	11 869	43 024	30 465
VaD:AK arány	1,32:1	4,85:1	1,93:1
Életkor (átlag \pm SD)	74,39 \pm 11,61*	77,61 \pm 10,61*	76,27 \pm 9,65*
Diagnózist követő medián 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%)

A diagnózist követő medián túlélés összdemencia esetén 3,01 év volt, a túlélés szignifikáns különbséget mutatott a típusok között: AK-ral diagnosztizáltaknál volt a leghosszabb, VaD esetén a legrövidebb (**3. ábra**)



3. ábra A diagnózist követő túlélés demencia típusok szerint
Kaplan-Meier analízis, logrank teszt $p < 0,0001$.

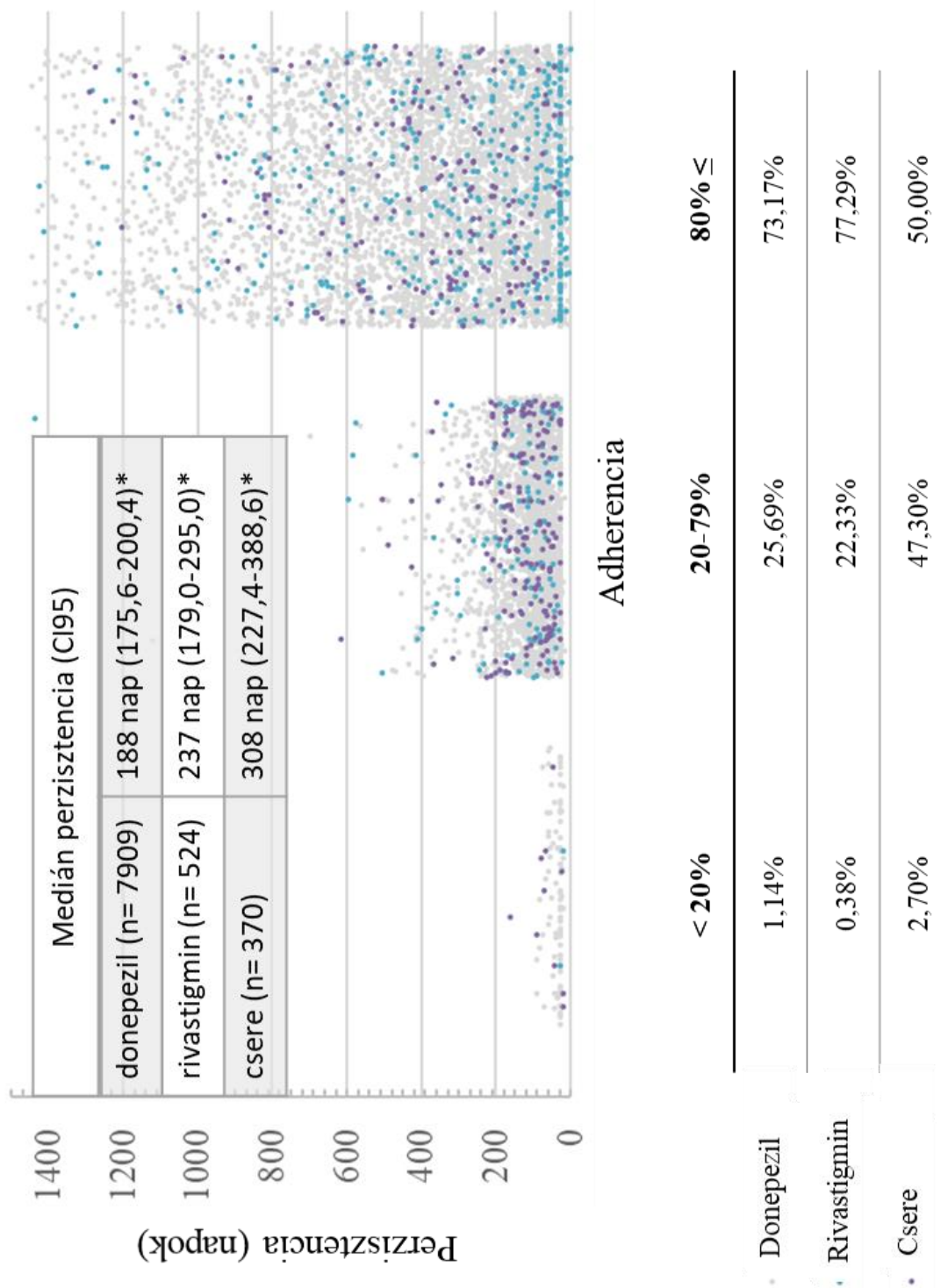
A medián túlélés a ChEi nem-kiváltó csoportban 2,50 év volt, míg a ChEi-kiváltók esetén a medián túlélést nem lehetett pontosan definiálni a vizsgált periódus alatt, mivel az hosszabb volt a négyéves megfigyelési időnél. A Kaplan-Meier analízis alapján az átlag túlélés szintén elemezhető, ez a ChEi-kiváltók 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 (**4. 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, $p < 0,00001$).



4. 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. Rövidítések: noot – nootropikumok, mem – memantin.

A donepezil kiváltók 19,7%-a és a rivastigmin kiváltók 17,0%-a 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. 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 (5. ábra).



5. 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 kékkel és azok, akiknél a két ChEi között csere történt, lilával jelöltük

5. Következtetések

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. Vizsgálati eredményeink alapján Magyarországon a 65 év feletti populációban bármely típusú demencia prevalenciája csupán 2,5%, ami jelentős aluldiagnosztizálásra utal. Feltételezhetjük, hogy a betegek MCI és enyhe stádiumú demenciával nem, illetve kevésbé kerülnek felismerésre vagy a házi orvosok maguk végzik az érintett betegek követését és csak későbbi stádiumokban, súlyosabb tünetek mellett utalják őket szakellátóhoz. A kései felismerés mellett jelentős problémát jelent, hogy a Magyarországon érvényes előírások 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.

A VaD:AK arány Amerikai Egyesült Államokban és Európában megközelítőleg 1:3, a fejlődő országokban 1:2. 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: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. A különböző demencia típusok közötti pontos differenciálás nem csak a megfelelő terápia megválasztása, de a beteg és gondozójának várható, szignifikáns különbséget mutató életkilátása szempontjából is lényeges. A különböző típusú demenciák lefolyása eltérő: a túlélés a VaD diagnózist követően a legrosszabb, amit az összedemencia és az AK követ. Vizsgálatunkban összedemencia esetén a medián túlélés (3,01 év) rövidebb volt, mint az irodalmi eredmények (3,2-6,6 év), a VaD esetén volt a legrövidebb, csupán 2,25 év.

Habár igazolt, hogy az antidemencia gyógyszerelés mellett a betegek hosszabb túlélése várható, a készítmények alkalmazásának prevalenciája és a gyógyszereléssel való együttműködés meglehetősen eltérő világszerte. Vizsgálatunk alapján a követett négyéves periódusban a betegek csupán 14,5%-a váltott ki legalább egy ChEi-re szóló vényt. Hazánkban a ChEi-k felírása szigorúan szabályozott, 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. A ChEi nem-kiváltók között igen magas volt a nootropikumokat alkalmazók aránya, a betegek kétharmada legalább egyszer kiváltott vinpocetint, piracetamot vagy nicergolint. A nootropikumoknak kedvező hatása lehet a kognitív funkciókra, azonban a jelenleg érvényben lévő terápiás ajánlásokban nem, vagy csak korlátokkal szerepel alkalmazásuk. Az irodalmi adatokkal összhangban vizsgálatunkban a ChEi kiváltók túlélése szignifikánsan hosszabb volt a ChEi nem-kiváltókhoz 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. A túlélésben észlelt különbségek hátterében 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 demencia diagnózis klasszifikálása nagy kihívást jelent a klinikusoknak, figyelembe véve, hogy egyelőre hazánkban nem állnak rendelkezésre széleskörűen elérhető, nagy érzékenységgű megerősítő biomarkerek. 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. 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.

6. Saját publikációk jegyzéke

A doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények:

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., **IF: 4,38**

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., **IF: 7,713**

Balázs N, Kovács T. (2021) Az Alzheimer-kór heterogenitása. *Orv Hetil.* 162:970-977., **IF: 0,54**

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., **IF: 0,427**

Egyéb, nem az értekezés témájában megjelent közlemények:

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., **IF: 3,722**

Komorowicz E, **Balázs N**, Varga Z, Szabó L, Bóta A, Kolev K. (2017) Hyaluronic acid decreases the mechanical stability, but increases the lytic resistance of fibrin matrices. *Matrix Biol.* 63:55-68., **IF: 7,511**

Komorowicz E, **Balázs N**, Tanka-Salamon A, Varga Z, Szabó L, Bóta A, Longstaff C, Kolev K. (2020) Biorelevant polyanions stabilize fibrin against mechanical and proteolytic decomposition: Effects of polymer size and electric charge. *J Mech Behav Biomed Mater.* 102:103459., **IF: 3,926**

Komorowicz E, **Balázs N**, Tanka-Salamon A, Varga Z, Szabó L, Bóta A, Longstaff C, Kolev K. (2021) Size- and charge-dependent modulation of the lytic susceptibility and mechanical stability of fibrin-histone clots by heparin and polyphosphate variants. *J Thromb Haemost.* 19:1307-1318., **IF: 4,379**