

# Predviđanje rizika visokih troškova zdravstvene zaštite bolesnika s Alzheimerovom bolešću

---

Sušac, Jelena

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:315295>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-26**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Sušac**

**Predviđanje rizika visokih troškova  
zdravstvene zaštite bolesnika  
s Alzheimerovom bolešću**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2024.**

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Jelena Sušac**

**Predviđanje rizika visokih troškova  
zdravstvene zaštite bolesnika  
s Alzheimerovom bolešću**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2024.

Disertacija je izrađena u Klinici za psihijatriju Vrapče, Referentnom centru Ministarstva zdravstva za Alzheimerovu bolest i psihijatriju starije životne dobi i Domu zdravlja Zagreb – Zapad.

Mentor 1: prof. prim. dr. sc. Ninoslav Mimica, dr. med.; IFAPA

Mentor 2: prof. dr. sc. Dinko Vitezić, dr. med.

Posveta/zahvala: Zahvaljujem svojim mentorima prof. prim. dr. sc. Ninoslavu Mimici i prof. dr. sc. Dinku Viteziću kao i doc. dr. sc. Miroslavu Hanževačkom na savjetima, pomoći i potpori pri izradi ovog znanstvenog rada. Hvala mojoj obitelji i svim mojim prijateljima i kolegama na podršci i razumijevanju.

## Sadržaj:

<b>1. UVOD I SVRHA RADA .....</b>	<b>1</b>
1.1. ALZHEIMEROVA BOLEST .....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
1.3. ETIOLOŠKI, RIZIČNI I PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI .....	3
1.3.1. <i>Uzroci</i> .....	3
1.3.2. <i>Rizični čimbenici</i> .....	5
1.3.3. <i>Prognoštički čimbenici i progresija bolesti</i> .....	7
1.4. DIJAGNOZA I BIOLOŠKI BILJEZI .....	9
1.4.1. <i>Dijagnoza</i> .....	9
1.4.2. <i>Biološki biljezi</i> .....	12
1.5. PREVENCIJA, LIJEČENJE, NJEGA I PREDIKTIVNI ČIMBENICI .....	14
1.5.1. <i>Prevenција</i> .....	14
1.5.2. <i>Farmakoterapija</i> .....	16
1.5.3. <i>Prediktivni čimbenici uspjeha liječenja</i> .....	18
1.5.4. <i>Formalna skrb</i> .....	18
1.5.5. <i>Neformalna skrb</i> .....	20
1.6. KOMORBIDITETI .....	21
1.6.1. <i>Psihijatrijski komorbiditeti</i> .....	21
1.6.2. <i>Tjelesni komorbiditeti</i> .....	22
1.7. KVALITETA ŽIVOTA .....	22
1.8. OPTEREĆENJE NJEGOVATELJA .....	23
1.9. TROŠKOVI .....	25
1.9.1. <i>Formalna skrb</i> .....	26
1.9.2. <i>Neformalna skrb</i> .....	27
1.9.3. <i>Prediktori visokih troškova liječenja i skrbi</i> .....	28
<b>2. HIPOTEZA .....</b>	<b>30</b>
<b>3. CILJEVI RADA .....</b>	<b>31</b>
3.1. OPĆI CILJ .....	31
3.2. SPECIFIČNI CILJEVI .....	31
<b>4. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>32</b>
4.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA .....	32
4.1.1. <i>Etički aspekti istraživanja</i> .....	33
4.1.2. <i>Mjesto i vrijeme provođenja istraživanja</i> .....	33
4.2. CILJANA POPULACIJA .....	34
4.2.1. <i>Potrebna veličina uzorka</i> .....	34
4.2.2. <i>Vrsta uzorka</i> .....	35
4.3. POSTUPCI .....	35

4.4. ISHOD (KRITERIJ) .....	36
4.4.1. <i>Upitnik o korištenju resursa u skrbi za oboljele od demencije (RUD)</i> .....	36
4.4.2. <i>Izračun troškova</i> .....	37
4.5. NEZAVISNE VARIJABLE (PREDIKTORI).....	42
4.5.1. <i>Ljestvica aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-sADL)</i> .....	43
4.5.2. <i>Kratko ispitivanje mentalnog statusa (MMSE)</i> .....	44
4.5.3. <i>Neuropsihijatrijski inventar (NPI)</i> .....	44
4.5.4. <i>Ljestvica sa zdravljem povezane kvalitete života (EQ-5D-5L)</i> .....	45
4.6. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA .....	46
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>48</b>
5.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA I NJEGOVATELJA .....	48
5.2. NEUROPSIHIJATRIJSKI SIMPTOMI.....	53
5.3. AKTIVNOSTI SVAKODNEVNOG ŽIVOTA.....	56
5.4. TROŠKOVI LIJEČENJA I SKRBI .....	59
5.5. PREDIKCIJA GORNJEG KVARTILA UKUPNIH TROŠKOVA ZDRAVSTVENE ZAŠTITE ....	60
5.5.1. <i>Pet fokalnih prediktora</i> .....	63
5.6. EKSPLOLATIVNA IZRADA PREDIKTIVNOG MODELA NAJVIŠIH TROŠKOVA .....	65
5.6.1. <i>Bivarijabilne analize</i> .....	65
5.6.2. <i>Multivarijabilna analiza</i> .....	69
5.6.3. <i>Završni prediktivni model</i> .....	71
5.7. PREDIKTIVNI ALGORITAM .....	74
5.8. INTERNA VALIDACIJA NAKON ŠEST MJESECI.....	78
<b>6. RASPRAVA .....</b>	<b>80</b>
<b>7. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>89</b>
<b>8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU .....</b>	<b>91</b>
<b>9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU.....</b>	<b>92</b>
<b>10. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>93</b>
<b>11. BIOGRAFIJA .....</b>	<b>103</b>

## Popis oznaka i kratica

AB	Alzheimerova bolest
AChE	Acetilkinesteraza
ADCS-ADL	Ljestvica aktivnosti svakodnevnog života Kooperativne studije Alzheimerove bolesti ( <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living</i> )
AIC	Akaike informacijski kriterij ( <i>Akaike Information Criterion</i> )
APOE	Apolipoprotein E
ADŽ	Aktivnosti svakodnevnog života
A $\beta$	Amiloid beta protein
BIC	Bayesijanski informacijski kriterij ( <i>Bayesian information criterion</i> )
BPSD	Ponašajni i psihički simptomi demencije ( <i>Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia</i> )
CFI	Usporedni indeks slaganja ( <i>Comparative fit index</i> )
CHAID	Automatska detekcija interakcija Hi-kvadratom ( <i>Chi-square automatic interaction detection</i> )
ChAT	Kolin-acetiltransferaza
COI	Studije o troškovima bolesti ( <i>cost-of-illness</i> )
CSF	Cerebrospinalna tekućina ( <i>cerebrospinal fluid</i> )
DDD	Definirana dnevna doza ( <i>Defined Daily Dose</i> )
DZ	Dom zdravlja
EUR	Euro
HRK	Hrvatska kuna
HRQL	Sa zdravljem povezana kvaliteta života ( <i>Health related quality of life</i> )
HZZO	Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IKR	Interkvartilni raspon
IP	Interval pouzdanosti
LOM	Liječnik obiteljske medicine
MBI	Blagi poremećaj ponašanja ( <i>Mild Behavioral Impairment</i> )
MCI	Blagi kognitivni poremećaj ( <i>Mild Cognitive Impairment</i> )
mg	miligram
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
MMSE	Kratko ispitivanje mentalnog statusa ( <i>Mini-Mental State Examination</i> )
MRI	Magnetska rezonancija ( <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
NPI	Neuropsihijatrijski inventar
OI	Omjer izgleda
p	Statistička značajnost
PDV	Porez na dodatnu vrijednost
PET	Pozitronska Emisijska Tomografija
PDV	Porez na dodatnu vrijednost
PSEN-1	Presenilin-1
PSEN-2	Presenilin-2
RMSEA	Korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene ( <i>Root mean square error of approximation</i> )
ROC	Krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora ( <i>Receiver operating characteristics</i> )
RR	Relativni rizik
RUD	Upitnik o korištenju resursa u skrbi za oboljele od demencije ( <i>Resource Utilization in Dementia</i> )
SD	Standardna devijacija
SLO	Stopa lažnih otkrića



SRMR	Standardizirani ostatak korijena srednjeg kvadrata ( <i>Standardized root mean square residual</i> )
ss	Stupnjevi slobode
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TLI	Tuckerov i Lewisov indeks
$\bar{x}$	Aritmetička sredina
$\chi^2$	Hi-kvadrat

# 1. UVOD I SVRHA RADA

## 1.1. ALZHEIMEROVA BOLEST

Alzheimerova bolest (AB) je neurodegenerativna, progresivna i neizlječiva bolest heterogene etiologije koju klinički prominentno obilježava deterioracija kognitivno-mnjestičkih funkcija, a potom i gubitak sposobnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti te ovisnost o tuđoj njezi i pomoći (1). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), AB je najčešći uzrok demencije (čini čak 60-70% slučajeva senilne demencije), trenutno više od 55 milijuna ljudi diljem svijeta živi s demencijom, a svake godine ima gotovo 10 milijuna novih slučajeva (podaci iz 2021. godine) te je trenutačno sedmi vodeći uzrok smrti među svim bolestima i jedan od glavnih uzroka invaliditeta i ovisnosti među starijim ljudima u svijetu (2). Glavni patološki nalaz bolesti je abnormalno nakupljanje dviju molekula - amiloid beta (A $\beta$ ) i tau (3), koje pridonose postupnom širenju neuronskih i sinaptičkih oštećenja u mozgu, obično počevši od entorinalnog korteksa, regije povezane s pamćenjem i orijentacijom (4). U skladu s patomorfološkim promjenama na mozgu, epizodni deficiti pamćenja su obično prva manifestacija kognitivne simptomatike (5), a napredovanjem bolesti se, uz daljnju progresiju kognitivne deterioracije kao i moguć razvoj drugih neuropsihijatrijskih simptoma, sve više narušavaju pacijentove aktivnosti svakodnevnog života (ADŽ) poput upravljanja financijama, uzimanja lijekova te kasnije i briga o sebi. Vremenski medijan od zabilježene dijagnoze do institucionalizacije i do smrti za osobe s demencijom procjenjuje se na 3,9 odnosno 5,0 godina (6). S obzirom na tijek i duljinu trajanja Alzheimerove bolesti, razvidni su njeni psihološki, fizički, emocionalni, socijalni i ekonomski učinci – ne samo da osobe oboljele od AB, nego i na njihove negovatelje, obitelji, širu zajednicu i društvo u cjelini.

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Sindrom demencije ima visoku godišnju incidenciju u Europi te se procjenjuje da premašuje incidenciju moždanog udara, dijabetesa i raka dojke (7,8). Dok je procjena SZO-a nešto viša (gotovo 10 milijuna novih slučajeva demencije godišnje), druga istraživanja kazuju da se svake godine se bilježi 7,7 milijuna novih slučajeva demencije u svijetu ili slikovito – jedan novi slučaj svake tri sekunde (9). Epidemiološkim studijama je pokazano da svjetska prevalencija demencije iznosi oko 6,1% u populaciji starijoj od 65 godina (0,5% svjetske populacije) od čega je 59% žena (10). Prema Europskoj federaciji neuroloških društava, demencija zahvaća 5,4% osoba starijih od 65 godina te njena prevalencija raste s povećanjem dobi (10). Prevalencija AB, prema nekim statistikama u razvijenim zemljama, iznosi čak 13% u ljudi starijih od 65 godina, a u populaciji starijih od 90 godina doseže gotovo 50%; nakon 80. godine života incidencija AB znatno je veća u ženskog spola jer se prema epidemiološkim podacima zna da žene u prosjeku žive sedam godina dulje od muškaraca (11). AB je sveukupno najčešći (60-70%) oblik demencije, a nakon 65 godina starosti AB je uzrokom demencije u više od 80% dementnih bolesnika. Procjenjuje se da danas u Republici Hrvatskoj imamo oko 100.000 oboljelih od demencije, a od toga na šire područje Grada Zagreba otpada oko 19.000 osoba s demencijom (11). Neurodegenerativne bolesti koje dovode do demencije po zdravstvenim (morbidity i mortalitet su im odmah iza kardiovaskularnih i malignih bolesti), socijalnim (onemogućavaju kvalitetan život oboljele osobe u zajednici) i ekonomskim pokazateljima (troškovi uzdržavanja i liječenja oboljelih od AB u zapadnome će svijetu uskoro biti jednaki kao zajednički troškovi za kardiovaskularne bolesti, rak i moždani udar zajedno) imaju danas ogroman značaj. Zbog porasta broja

stanovnika i udjela starije populacije, u budućnosti se očekuje daljnje povećanje broja oboljelih (12). Štoviše, procjenjuje se da će se taj broj između 2019. i 2050. godine povećati za 166% (12). Međunarodna krovna organizacija *Alzheimer's Disease International* (ADI), koja okuplja 105 nacionalnih Alzheimer organizacija, procjenjuje da danas u svijetu ima više od 55 milijuna osoba s demencijom, a prema projekcijama broja oboljelih i nadalje će progresivno rasti pa se u 2030. godini očekuje 78 milijuna, a u 2050. više od 139 milijuna osoba s demencijom u svijetu (9) tako da doista svjedočimo epidemiji demencije (11).

### 1.3. ETIOLOŠKI, RIZIČNI I PROGNOŠTIČKI ČIMBENICI

#### 1.3.1. Uzroci

Uzroci AB nisu u zadovoljavajućoj mjeri razjašnjeni. Temeljni uzrok patoloških promjena u AB (beta amiloid, neurofibrilarni čvorovi i sinaptički gubitak) još je nepoznat (13). Neuroznanstvenici označavaju pretkliničku fazu AB kao staničnu fazu kada alteracije u neuronima, mikrogliji i astrogliji pokreću progresiju bolesti prije nego je vidljivo kognitivno oštećenje (8)

Postoje dvije vrste neuropatoloških promjena kod AB koje ukazuju na progresiju bolesti: 1) pozitivne lezije (uslijed nakupljanja) koje su karakterizirane akumulacijom neurofibrilarnih čvorova, amiloidnih plakova, distrofičnih neurita, neuropilnih niti i drugih naslaga pronađenih u mozgovima pacijenata s AB; 2) negativne lezije (uslijed gubitaka) koje karakterizira velika atrofija zbog neuralnog, neuropilnog i sinaptičkog gubitka (13,14).

Amiloid beta protein ( $A\beta$ ) proizvodi se proteolitičkom obradom transmembranskog proteina, amiloidnog prekursora proteina (APP), pomoću  $\beta$ - i  $\gamma$ -sekretaza (15). Amiloidni / senilni

plakovi su izvanstanične naslage beta amiloida s različitim morfološkim oblicima i igraju važnu ulogu u neurotoksičnosti i neuralnoj funkciji, stoga nakupljanje gušćih plakova u hipokampusu, amigdali i cerebralnom korteksu može uzrokovati stimulaciju astrocita i mikroglije, oštećenje aksona, dendrita i gubitak sinapsi, uz kognitivna oštećenja (13). Neurofibrilarni čvorovi su abnormalni filamentni hiperfosforiliranog tau proteina (u kasnijim fazama mogu biti upleteni jedan oko drugoga) koji se nakupljaju u neuralperikarijalnoj citoplazmi, aksonima i dendritima, što uzrokuje gubitak citoskeletnih mikrotubula (13,16). Broj neurofibrilarnih čvorova usko je povezan sa stupnjem demencije, što sugerira da je stvaranje neurofibrilarnih čvorova u izravnijoj korelaciji s neuronskom disfunkcijom (17). Sinaptička oštećenja u nekorteksu i limbičkom sustavu (koja uzrokuju oštećenja pamćenja) generalno su opservirana u ranim fazama AB. Mehanizmi sinaptičkog gubitka uključuju defekte u aksonskom transportu, oštećenje mitohondrija, oksidativni stres i druge procese koji mogu pridonijeti malim frakcijama, poput nakupljanja A $\beta$  i tau na sinaptičkim mjestima. Ti procesi na kraju dovode do gubitka dendritičnih bodlji, presinaptičkih završetaka i aksonske distrofije (13). Također postoje i drugi čimbenici koji mogu uzrokovati neurodegeneraciju povezanu s AB poput neuroinflamacije, oksidativnog stresa i oštećenja kolinergičkih neurona (13) te je tako specifična degeneracija kolinergičkog neurotransmiterskog sustava bila jedna od najranijih teorija o uzroku AB - nekoliko studija prije 1980. pokazalo je značajne gubitke acetilkolina u AB mozgu, a naknadna istraživanja također su pokazala smanjenje kolin-acetiltransferaze (ChAT), vrijednosti u cerebralnom korteksu koje su iznosile 30-50% onih u kontrolama i u razinama acetilkolinesteraze (AChE), posebno u kasnoj fazi bolesti (18,19). Nesumnjivo najveći broj slučajeva AB su sporadični slučajevi, tj. pojavljuju se prvi put u obitelji, a samo vrlo rijetko AB se pojavljuje učestalo u nekim obiteljima i na to otpada manje od 0,5% svih oboljelih od AB. Mutacije gena APP na 21. kromosomu, gena za presenilin-1

(PSEN-1) na 14. kromosomu i gena za presenilin-2 (PSEN-2) na 1. kromosomu odgovorne su za rani početak AB. Istraživanja su pokazala povezanost navedenih mutacija i povećanog nakupljanja amloid- $\beta$  (A $\beta$ ) proteina, što bi išlo u prilog hipotezi amiloidne kaskade u nastanku AB. Mutacije gena za presenilin-1 na 14. kromosomu i gena za presenilin-2 na 1. kromosomu povezuju se s povećanom učestalošću nasljednog oblika AB. Alel  $\epsilon 4$  gena za APOE na 19. kromosomu genetski je pokazatelj u razvoju AB s kasnim početkom, ali njegova prisutnost ne predviđa sa sigurnošću razvoj AB jer su neke osobe starije životne dobi njegovi nositelji, a nemaju simptome AB, dok neke osobe nisu njegovi nositelji, a imaju simptome AB. Ipak, istraživanja pokazuju da prisutnost polimorfizma  $\epsilon 4$  u bijelaca trostruko povećava rizik za razvoj AB (11).

### *1.3.2. Rizični čimbenici*

Alzheimerova bolest složen je i multifaktorski poremećaj koji je određen interakcijom genetske osjetljivosti i čimbenika okoliša tijekom života. Epidemiološke studije identificirale su potencijalne promjenjive rizike i zaštitne čimbenike za prevenciju AB (20). Štoviše, smatra se da AB počinje desetljećima ranije prije nego što se pojave klinički simptomi, stoga intervencije usmjerene na nekoliko čimbenika rizika kod nedementnih starijih osoba, čak i kod sredovječne populacije, mogu spriječiti ili odgoditi pojavu AB (20). Čimbenici rizika za AB se kvalificiraju kao promjenjivi ili nepromjenjivi, a potonje su dob i individualni genetski profili (20). Naime, mnoga epidemiološka istraživanja se slažu da od različitih sociodemografskih čimbenika kao što su dob, spol, rasa i društveni status, dob je jedan od najvažnijih čimbenika kognitivnog propadanja kod AB (21,22). Sa starenjem, prevalencija AB raste na procijenjenih 19% kod osoba u dobi od 75 do 84 godine života te na 30-35%,

moguće i do 50% za osobe starije od 85 godina (23). Osim samog starenja, glavni drugi nepromjenjivi čimbenik rizika za sporadičnu AB je genetski polimorfizam u genu APOE koji kodira apolipoprotein E: alel  $\epsilon 4$  (24). Nasuprot tome, zaštitni alel APOE $\epsilon 2$  smanjuje rizik od razvoja AB, odgađa njen klinički početak i čini se da sprječava taloženje amiloida- $\beta$  (25,26). Valja napomenuti da su APOE kao i recentno otkriveni polimorfizmi gena osjetljivosti zapravo povezani i s urođenim imunološkim sustavom, čime se naglašava ključna uloga mikroglije – makrofaga mozga – u patofiziologiji AB, i povezuje genom osobe s njezinim odgovorom na izloženost okolišu (24). Brojna istraživanja su pokušala identificirati promjenjive čimbenike rizika, ovdje ističemo sažetak podijeljen u nekoliko skupina (20,21):

- životni stil: konzumacija alkohola, nedostatak tjelevoježbe, nedostatak kognitivne aktivnosti, pothranjenost, pretilost, loša ishrana, pušenje, poremećaji bioritma sna (nesanica), obrazovna postignuća, društveni angažman;
- medicinska stanja: rak, kardiovaskularne bolesti (s naglaskom na arterijsku hipertenziju), kongestivno zatajenje srca, disfunkcija imunološkog sustava, mikroinfarkti, loša homeostaza kolesterola, loše kontrolirani dijabetes tipa 2, moždani udar, traumatska ozljeda mozga, gubitak sluha, bolesti usne šupljine (posebice gubitak zuba i kronični parodontitis);
- psihijatrijska stanja: depresija, stres u ranijoj životnoj dobi;
- okoliš: onečišćenje zraka, nedostatak kalcija, zemljopisni položaj, metali (osobito aluminij, bakar, cink), vojna služba, organska otapala;
- infekcije: bakterije (npr. *Chlamydomphila pneumonia*, *Treponema*), upale zuba, gljivice, virusi.

Procjenjuje se da promjenjivi čimbenici rizika predstavljaju 35% ukupnog rizika od AB, što sugerira da povećani fokus na njih može dovesti do prevencije jedne trećine svih slučajeva

(27). Odgađanje pojave simptoma za samo jednu godinu potencijalno bi moglo smanjiti prevalenciju Alzheimerove bolesti za 11%, što je ekvivalentno više od 9 milijuna slučajeva diljem svijeta tijekom sljedećih 40 godina (27). To bi imalo veliki utjecaj na zdravstvenu ekonomiju.

### 1.3.3. Prognostički čimbenici i progresija bolesti

U AB postoje značajne varijacije u težini kliničke slike kao i brzini njezinog napredovanja u kontinuumu od pretkliničke faze bolesti do blagog kognitivnog (MCI, *Mild Cognitive Impairment*) i/ili poremećaja ponašanja (MBI, *Mild Behavioral Impairment*), a zatim do demencije (nomenklatura povezana sa svakim stadijem varira između različitih kliničkih i istraživačkih klasifikacija). Istraživanje Vermunt i sur. (28) je procjenjivalo dobno specifično trajanje pretkliničke, prodromalne i faze demencije Alzheimerove bolesti te utjecaj spola, okruženja (kliničkog ili istraživačkog), genotipa apolipoproteina E (APOE) i tau cerebrospinalne tekućine na trajanje bolesti te su pokazali kako je ukupno trajanje AB variralo je između 24 godine (60 godina) i 15 godina (80 godina); muški spol, kliničko okruženje, nositeljstvo alela APOE  $\epsilon$ 4 i abnormalni tau cerebrospinalne tekućine povezani su s kraćim trajanjem, a ti su učinci ovisili o stadiju bolesti.

Pretklinički stadij AB obuhvaća dugu asimptomatsku fazu u kojoj osoba ima dokaz o neuropatološkim promjenama AB (A $\beta$  i tau depoziti / neuralno oštećenje), ali ne i kognitivnu i/ili funkcionalnu deterioraciju, a aktivnosti svakodnevnog života su nepromijenjene (29,30). Dužina pretkliničke AB može individualno varirati, ali obično traje od šest do deset godina, ovisno o dobi u kojoj se bolest pojavila (28,31). Rizik progresije od pretkliničke faze AB do MCI zbog AB (s/bez MBI) ovisi o nizu čimbenika, uključujući dob, spol i status



apolipoproteina E (ApoE) (28,32), međutim, neće sve osobe koje imaju podležeće AB patološke promjene razviti MCI ili AB demenciju (33,34). Recentna metaanaliza šest longitudinalnih kohorti praćenih u prosjeku 3,8 godina otkrila je da je 20% pacijenata s pretkliničkom AB napredovalo do MCI-a zbog Alzheimerove bolesti (29). Istraživanje Cho i sur., s prosječnom stopom praćenja od 4 godine, otkrilo je da je 29,1% pacijenata s pretkliničkom AB napredovalo do MCI-a zbog AB (29). S obzirom da još nema lijeka koji modificira bolest u kontekstu potpunog izlječenja, progresiju bolesti može odgoditi samo rana dijagnostika (i s tim povezana uporaba aktualno dostupnih farmakoloških i nefarmakoloških metoda liječenja). Stoga se ističe važnost istraživanja povezanih biološki biljega za ranu dijagnozu i predviđanje napredovanja bolesti. Nacionalni institut za starenje - Udruga za Alzheimerovu bolest (NIA-AA) predložio je 2018. dijagnostičke kriterije A/T/N, uključujući A $\beta$ 42, p-tau, t-tau u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) i pozitronsku emisijsku tomografiju (PET), međutim, invazivnost lumbalne punkcije za procjenu CSF-a i nepopularnost PET-a potaknuli su istraživače da traže minimalno invazivne, lake za prikupljanje i isplative biološke biljege (35) što je novo i obećavajuće istraživačko polje. Npr. studije povezanosti epigenoma otkrile su korelacije između metilacije DNA na mjestima citozin-fosfat-guanina (CpG) i patologije i dijagnoze AB pa je jedno istraživanje pokazalo da su kandidati za CpG mjesta i regije u perifernoj krvi identificirani kao povezani sa stopom kognitivnog pada kod sudionika u skupini ADNI (skupina inicijative za neuroimaging Alzheimerove bolesti) te, iako nije identificirano niti jedno CpG mjesto s dovoljnom kliničkom uporabom da bi se samo po sebi koristilo zbog uočene veličine učinka, biopotpis koji se sastoji od promjena metilacije DNA može biti koristan kao prognostički biološki biljeg za progresiju AB (36). Rano i točno otkrivanje simptoma povezanih s AB i patologije osnovne bolesti od strane kliničara temeljno je za probir, dijagnozu i liječenje pacijenata s Alzheimerovom bolešću (29). Također

omogućuje osobama oboljelima od AB i njihovim njegovateljima / skrbnicima da planiraju budućnost i uvedu odgovarajuće promjene u načinu života koje bi mogle pomoći u održavanju kvalitete života dulje (29).

## 1.4. DIJAGNOZA I BIOLOŠKI BILJEZI

### 1.4.1. Dijagnoza

Kao što je već gore navedeno, godine 2018. su američki Nacionalni institut za starenje (*National Institute on Aging, NIA*) i Udruga za Alzheimerovu bolest (*Alzheimer's Association, AA*) predložili da amiloid  $\beta$ , tau i neurodegeneracija (A/T/N) okvir istraživanja bude okosnica za definiciju i dijagnozu AB (6). Ovaj okvir je izazvao raspravu i izazove vezano uz njegovu uporabu u kliničkoj praksi jer npr. kognitivno očuvane osobe mogu imati biomarkerski dokaz patologije amiloida  $\beta$  i tau, ali često neće razviti kliničke manifestacije tijekom života stoga se preporuča da se dijagnoza Alzheimerove bolesti ograniči na osobe koje imaju pozitivne biološke biljege zajedno sa specifičnim fenotipovima Alzheimerove bolesti, dok bi se ove prethodne trebale smatrati samo pod rizikom od napredovanja do AB (6). MCI i demencija uzrokovana AB mogu se točno dijagnosticirati sveobuhvatnom procjenom koja integrira patološke biološke biljege AB (cerebrospinalni likvor i PET), međutim, klinička uporaba istih trenutno nije indicirana kod većine simptomatskih osoba za uključivanje ili isključivanje patologije AB (37). Ovi testovi su obično rezervirani za atipične, brzo progresivne sindrome ili sindrome s ranim početkom, a u relativno tipičnim slučajevima, individualizirani pristup anamnezi, pregledu i odabranim laboratorijskim testovima (rutinski panel laboratorijskih krvnih pretraga: TSH - hormon koji stimulira štitnjaču, vitamin B<sub>12</sub>,

homocistein, kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, kompletan metabolički panel - uključujući kalcij, magnezij, testove funkcije jetre, brzina sedimentacije eritrocita, C-reaktivni protein te u prošireni spektar laboratorijskih krvnih pretraga: antinuklearna protutijela – ANA (*antinuclear antibodies*), hemoglobin A1c - HgbA1c, lipidni profil, folati, amonijak, olovo, lajmska antitijela, brzi plazma reagin – RPR (*rapid plasma reagin*), virus humane imunodeficijencije – HIV (*human immunodeficiency virus*), elektroforeza proteina seruma – SPEP (*serum protein electrophoresis*), metilmalonska kiselina – MMA (*methylmalonic acid*), protrombinsko vrijeme - PV, parcijalno tromboplastinsko vrijeme – PTT (*partial thromboplastin time*) te neuroslikovnim metodama (CT ili MRI mozga - hipokampalna i kortikalna atrofija u temporalnom i lateralnom parijetalnom režnju u skladu su s AB) može pružiti dijagnozu visoke pouzdanosti (37). Niti jedan biološki biljeg ili test ne mogu dati kliničku dijagnozu – to zahtijeva karakterizaciju simptoma i razine oštećenja putem kliničke procjene (37).

Kako se u ovom istraživanju rabila MKB-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, navest će se kriteriji za postavljanje dijagnoze demencije u Alzheimerovoj bolesti (koja se označava sa šifrom F00) te se tako u uvodu opisuje kako je AB primarno degenerativna moždana bolest nepoznate etiologije s karakterističnim neuropatološkim i neurokemijskim obilježjima. Početak je obično postupan, a bolest se sporo i postojano razvija tijekom nekoliko godina. Navedeno razdoblje može biti kraće i trajati dvije do tri godine, no kadšto može biti i znatno dulje. Bolest može započeti u srednjoj životnoj dobi ili čak i prije (AB s presenilnim početkom, šifra F00.0), no ipak je incidencija viša u kasnijoj životnoj dobi (AB bolest sa senilnim početkom, šifra F00.1). Kada bolest počinje prije 65. do 70. godine, ima naznaka da u obiteljskoj anamnezi postoje slične demencije, brži tijek i izražene značajke oštećenja temporalnog i parijetalnog režnja, uključujući i disfaziju i dispraksiju. U

slučajevima s kasnijim početkom, tijekom teži sporijem razvoju, a karakteriziran je uglavnom općim oštećenjem viših kortikalnih funkcija. Bolesnici s Downovim sindromom imaju visok rizik od razvoja AB. Također su navedene i karakteristične neuropatološke promjene u mozgu oboljelih (redukcija populacije neurona, osobito u hipokampusu, supstanciji inominati, lokusu ceruleusu, temporo-parijetalnom i frontalnom korteksu; neurofibrilani čvorovi; neuritični plakovi koji se obilato sastoje od amiloida i pokazuju progresiju u svom razvoju; granulovakularna tjelešca) te neurokemijske promjene (izraženi manjak enzima kolin-acetiltransferaze, samog acetilkolina te drugih neurotransmitora i neuromodulatora).

Dijagnostičke smjernice su:

- a) Prisutnost demencije, kao što je gore opisano.
- b) Postupan početak sa sporom deterioracijom. Dok se početak bolesti obično teško određuje u vremenu, spoznaja drugih o postojanju poremećaja može nastupiti iznenada. Tijekom napredovanja bolesti može nastati uočljiv plato.
- c) Odsutnost kliničkih podataka ili nalaza posebnih ispitivanja koji upućuju na to da bi mentalno stanje moglo biti uzrokovano drugom sistematskom ili moždanom bolešću koja uzrokuje demenciju (npr. hipotireodizam, hiperkalcemija, manjak vitamina B<sub>12</sub>, manjak niacina, neurosifilis, hidrocefalus s normalnim tlakom ili subduralni hematoma).
- d) Odsutnost iznenadnog, apoplektičkog, početka, ili neuroloških znakova žarišnog oštećenja kao što su hemipareza, senzorni deficit, ispadi vidnog polja i diskoordinacija, koji se pojavljuju rano u bolesti (iako se takvi fenomeni mogu poslije superponirati).

Također se navodi kako demencija u AB može koegzistirati s vaskularnom demencijom (šifra F00.2), kao kada su cerebrovaskularne epizode (multi-infarktne fenomene) superponirane na

kliničku sliku i anamnezu koja sugerira AB. Takve epizode mogu uzrokovati iznenadne egzacerbacije manifestiranja demencije (38).

#### 1.4.2. *Biološki biljezi*

Trenutno se dijagnoza Alzheimerove bolesti postavlja na temelju kliničke slike pacijenta te laboratorijske dijagnostike tri biološka biljega u CRF-u (cerebrospinalnom likvoru): amiloid- $\beta$  ( $A\beta_{42}$ ), ukupni tau (T-tau) i fosforilirani tau (P-tau) od kojih je  $A\beta_{42}$  najosjetljiviji (39). Posljednjih godina, uz oksidativni stres i neuroinflamaciju, promijenjeni metabolizam kolesterola u mozgu se sve više povezuje s progresijom AB (40). Brojni dokazi pokazuju da je oksidirani kolesterol, u obliku oksisterola, jedan od glavnih okidača AB, a oksisteroli koji su potencijalno najbliže uključeni u patogenezu AB su 24-hidroksikolesterol i 27-hidroksikolesterol koji potječu od oksidacije kolesterola pomoću enzima CYP46A1 i CYP27A1 (40). Uz navedeno, u *post portem* AB mozgovima su bili povišeni neki upalni medijatori i proteolitički enzim matriks metaloproteaza-9 što naglašava patogenu povezanost između trendova upalnih molekula i razina oksisterola tijekom napredovanja AB (40). Nasuprot tome, sirtuin 1, enzim koji regulira nekoliko puteva uključenih u protuupalni odgovor, bio je značajno smanjen s progresijom AB, podupirući hipotezu da bi gubitak sirtuina 1 mogao igrati ključnu ulogu u AB (40). Također, jedan od obećavajućih kandidata za biološki biljeg kod AB je i sinaptički protein neurogranin koji se čini specifičnim za AB i predviđa buduću stopu kognitivne detrioracije (41). Svakako još jednom treba naglasiti da je prikupljanje cerebrospinalnog likvora neugodan postupak koji zahtijeva lumbalnu punkciju koja se ne radi rutinski u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao niti u psihijatriji, stoga se intenzivno traga za jednostavnijim metodama dobivanja uzoraka za biološke biljege.

Neuroslikovne metode koje se se rabe u kontekstu bioloških biljega u dijagnosticiranju AB su:

- CT - jeftinija i brža metoda, poglavito za osobe koji imaju problema s ležanjem ili ne mogu biti mirni, kao i za one koji imaju ugrađen srčani elektrostimulator;
- strukturalni i funkcionalni MRI - metoda izbora za ranu dijagnostiku zbog veće osjetljivosti i sposobnosti razlikovanja podtipova demencije, posebno one s vaskularnim lezijama (42); obrazac regionalne atrofije mozga pomaže u razlikovanju uobičajnih neurodegenerativnih uzoraka demencije, npr. frontotemporalne demencije u odnosu na Alzheimerovu bolest (42); također, neproporcionalna atrofija hipokampusa ukazuje na AB, a ne na vaskularnu demenciju ili demenciju s Lewyjevim tjelešcima, ali postoji preklapanje (42); stope atrofije mozga na serijskom MRI-u su povećane (3-4 puta) u Alzheimerovoj bolesti u odnosu na kontrolnu skupinu osoba iste dobi (42); također se razlikuje atrofija medijalnog temporalnog režnja na MRI kod Alzheimerove bolesti u odnosu na zdravo starenje (42);
- PET snimanje uz uporabu fluorodeoksigluoze ( $^{18}\text{F}$ ) kao radioaktivnog markera (FDG-PET) - većina recentnih molekularnih neuroslikovnih istraživanja ukazuju da je taloženje tau mjereno na PET-u usko povezano s kliničkim simptomima i biljezima neurodegeneracija te funkcionalne povezanosti u AB (43,44); FDG-PET također omogućuje *in vivo* procjenu metabolizma mozga i omogućuje bolju diferencijalno-dijagnostičku procjenu frontotemporalne demencije, posebno kada je klinička procjena nesigurna ili je nedovoljno vidljivih promjena na strukturalnim slikama, vidljiv je žarišni frontalni ili temporalni hipometabolizam ili oboje, koji je

karakteriziran temporoparijetalnim i posteriornim cingulatnim hipometabolizmom (42).

## 1.5. PREVENCIJA, LIJEČENJE, NJEGA I PREDIKTIVNI ČIMBENICI

### 1.5.1. *Prevenција*

Kao i gotovo sve kronične bolesti povezane sa starenjem, Alzheimerova bolest se razvija tijekom produljene pretkliničke faze i povezana je sa stilom života i čimbenicima okoliša. Više je poznatih promjenjivih čimbenika koji povećavaju rizik razvoja AB (kao što je opisano u poglavlju 1.3.2. *Rizični čimbenici*). Ciljajući na promjenjive rizične čimbenike za AB kroz sveobuhvatni pristup koji uključuje tjelovježbu, savjetovanje o prehrani, dodatke mikronutrijentima kao i adekvatno farmakološko liječenje stanja kao što su inzulinska rezistencija / dijabetes i arterijska hipertenzija predstavlja praktičnu metodu za potencijalno smanjenje rizika od AB (45). Livingstone i sur. su u svom istraživanju u sklopu Lancet komisije za demenciju iz 2017. (42) te potom ažuriranom 2020. (46) prikazali ključne poruke vezane uz prevenciju Alzheimerove bolesti:

- novi dokazi podupiru dodavanje tri nova promjenjiva čimbenika rizika - pretjerana konzumacija alkohola, ozljeda glave i onečišćenje zraka, uz raniji model devet čimbenika iz 2017. (niže obrazovanje, hipertenzija, oštećenje sluha, pušenje, pretilost, depresija, tjelesna neaktivnost, dijabetes i smanjeni društveni kontakti);
- promjene u ovih 12 čimbenika rizika mogu spriječiti ili odgoditi do 40% demencija;

- doprinosi ublažavanju rizika za demenciju počinju rano i nastavljaju se tijekom života (nikad nije prerano ni prekasno); potrebni su i javnozdravstveni programi i individualno prilagođene intervencije; populacijske strategije bi se trebale baviti visokorizičnim skupinama kako bi se povećala društvena, kognitivna i tjelesna aktivnost te stavio naglasak na zdravlje krvožilnog sustava;
- specifične aktivnosti za rizične čimbenike tijekom života:
  - održavati sistolički krvni tlak od 130 mmHg ili manje od 40. godine života (antihipertenzivna terapija je jedina poznata učinkovita medikacija za prevenciju demencije)
  - potaknuti korištenje slušnih pomagala za gubitak sluha i reducirati potencijalni gubitak sluha zaštitom ušiju od prekomjerne izloženosti buci
  - smanjiti izloženost onečišćenju zraka i sekundarnog duhanskog dima
  - prevenirati ozljede glave
  - ograničiti konzumaciju alkohola (zlouporaba alkohola i pijenje više od 21 jedinica tjedno povećava rizik od demencije)
  - izbjegavati pušenje cigareta (smanjenje rizika čak i u kasnijoj životnoj dobi)
  - omogućiti svoj djeci osnovno i srednjoškolsko obrazovanje
  - smanjiti pretilost i s tim povezan rizik za dijabetes (održavati tjelesnu aktivnost u srednjoj životnoj dobi, po mogućnosti i kasnije)
  - baviti se redukcijom i drugih rizičnih čimbenika, poput higijene spavanja, koji će kroz zdrave stilove života poboljšati opće zdravlje;
- borba protiv nejednakosti i zaštita osoba s demencijom (povećani rizik samozanemarivanja, ranjivost uključujući i iskorištavanje, smanjena mogućnost



upravljanja financijama itd.) – procjena i upravljanje rizicima je bitna u svim fazama bolesti, ali treba biti uravnotežena s pravom osobe na autonomiju;

- demencija je u većem porastu u zemljama s niskim i srednjim dohotkom nego u zemljama s visokim dohotkom zbog starenja stanovništva i veće učestalosti potencijalnih promjenjivih rizičnih čimbenika – preventivne intervencije bi mogle dovesti do najvećeg smanjenja pojavnosti demencije upravo u tim zemljama.

### *1.5.2. Farmakoterapija*

Postojeće farmakološko liječenje AB obuhvaća simptomatsku terapiju antidementivima (kod pojave psihičkih simptoma su indicirani i psihofarmaci) koji djeluju na poboljšanje kognitivnih i općih funkcija, usporavaju progresiju simptoma bolesti te odgađaju nastup težih faza bolesti i institucionalizaciju. Trenutno, u Europi, postoje samo dvije klase odobrenih lijekova za liječenje AB, uključujući inhibitore enzima kolinesteraze (AChE) koji smanjuju razgradnju neurotransmitera acetilkolina kojega u mozgu oboljelih od AB nedostaje (11) i antagoniste N-metil d-aspartata (NMDA) koji blokiraju NMDA receptore što ima protektivni učinak sprječavajući toksično oštećenje kolinergičnih neurona (11), a koji su učinkoviti samo u liječenju simptoma AB, ali ne donose izlječenje ili sprječavaju bolest. Danas se istraživanja usredotočuju na razumijevanje patologije AB usmjeravajući se na nekoliko mehanizama, kao što su abnormalni metabolizam tau proteina,  $\beta$ -amiloid, upalni odgovor te kolinergičko oštećenje i oštećenje slobodnim radikalima, s ciljem razvoja uspješnih tretmana koji mogu zaustaviti ili promijeniti tijek AB (13). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) dosad je odobrila osam lijekova za liječenje AB: četiri inhibitora ACHE (takrin, donepezil, galantamin, rivastigmin), memantin, fiksnu kombinaciju donepezila

i memantina, adukanumab i lekanemab (11). Takrin se danas gotovo više i ne primjenjuje, posebno zbog nepovoljnog profila nuspojava (npr. hepatotoksičnost) i kompliciranog režima uzimanja – 4 puta na dan (11). Adukanumab je registriran u SAD-u 2021. godine, na osnovi toga što je pokazao učinkovitost u uklanjanju amiloidnih plakova u oboljelih, no s obzirom na to da u kliničkim pokusima nije bilo dokazano poboljšanje, Europska regulatorna agencija (EMA) ga (za sada) nije odobrila (11). Lekanemab je registriran u SAD-u 2023. godine, a odluka EMA-e još nije donesena.

Hrvatski algoritam farmakološkog liječenja oboljelih od AB prvi put je prikazan 2006. godine, revidiran je 2010. i predstavljen 2011. Prema ovim smjernicama, donepezil je prvi izbor u liječenju blagog do umjerenog oblika AB, a ako se na njegovu primjenu ne dobije zadovoljavajući terapijski odgovor, drugi izbor farmakoterapije su rivastigmin ili galantamin; ako se ponovno ne dobije zadovoljavajući odgovor na terapiju, preporučuje se dodati memantin; u slučaju umjerenog do teškog oblika AB, ove smjernice kao lijek izbora navode memantin uz pojačanje donepezilom; ako se na primjenu kombinirane terapije memantinom i donepezilom ne dobije zadovoljavajući odgovor, preporučuje se uvođenje rivastigmina ili galantamina (11). Nuspojave inhibitora acetilkolinesteraze uglavnom su gastrointestinalne (mučnina, povraćanje, proljev, anoreksija, gubitak tjelesne mase) i prolazne (11).

U oboljelih od AB relativno često, kako bolest napreduje, uz kognitivna oštećenja pojavljuju se ponašajni i psihički simptomi demencije (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*, BPSD), među kojima su najčešći agitacija, psihoza i depresija; kod navedenih psihičkih tegoba uz nefarmakološke metode liječenja često je indicirana i ciljana psihofarmakoterapija – uglavnom se primjenjuje antidepresivi, antipsihotici, anksiolitici i hipnotici prema svim pravilima struke u skladu s dominantnim kliničkim slikama (psihotična

dekompenzacija, depresivna slika, poremećaji spavanja, anksioznost, delirij superponiran na demenciju itd.), ali u nižim dozama, uz pomno titriranje i učestalije praćenje nuspojava (11).

### *1.5.3. Prediktivni čimbenici uspjeha liječenja*

U području istraživanja demencija je u recentnom periodu došlo do proliferacije predikcije ishoda i alata za ocjenjivanje ishoda liječenja čija raznolikost otežava smislene usporedbe i ukazuje na nedosljednosti (47,48) te je tako čimbeniku kognicije dat prioritet u odnosu na druge domene, unatoč prethodnim istraživanjima koja su naglašavala važnost kvalitete života kao i njegovatelja (47). Neformalni njegovatelji i osobe koje žive s demencijom se često tretiraju kao relativno homogena skupina u intervencijskim istraživanjima, dok njihova različitost u pogledu osobnih, relacijskih i drugih aspekata ostaje uglavnom nevidljiva (49). Za daljnja istraživanja bi bilo relevantno biti u mogućnosti identificirati podskupine dijadnih konstelacija (osoba oboljela od demencije i skrbnik) unutar cjelokupne populacije, koji imaju slične obrasce života i načina skrbi kako bi se omogućilo daljnje istraživanje specifičnih međuodnosa, npr. koje se podskupine obično nalaze u općoj populaciji, koliko su raširene, što ih karakterizira, kakvi se budući bio-psiho-socijalni zdravstveni rezultati mogu predvidjeti i jesu li ti ishodi mijenjali tijekom vremena (49).

### *1.5.4. Formalna skrb*

Formalna skrb za osobe oboljele od AB se odnosi na usluge koje pružaju sustavi zdravstvene zaštite i socijalne skrbi. Potrebe oboljelog ovise o fazi bolesti te kako AB napreduje, potrebe za skrbi se svakako povećavaju. Ključna je adekvatna edukacija stručnog

osoblja pa je tako od iznimne važnosti da liječnici obiteljske medicine u svojim ordinacijama prepoznaju prve znakove bolesti i reaguju u smislu započinjanja dijagnostičke obrade, upućivanja na konzilijarne preglede neurologa i/ili psihijatra kao i pružanje podrške i pomoći pacijentu i njegovoj obitelji (u tom kontekstu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti značajnu ulogu bi trebala imati i patronažna sestrinska skrb). Osobe oboljela od AB treba kontinuirano i sustavno pratiti kroz sve aspekte zdravstvenih poteškoća, uključujući i tjelesne komorbiditete. Vezano uz propisivanje adekvatne psihofarmakoterapije, u Republici Hrvatskoj su od antidementiva registrirani donepezil, memantin i rivastigmin i svi se nalaze na dopunskoj listi lijekova (što znači da samo 25% cijene lijeka pokriva HZZO, ostalo plaća osiguranik) – jedan od bitnih ciljeva je uključiti antidementive na osnovnu listu lijekova (čije troškove onda u potpunosti pokriva HZZO) kako bi mogli biti široko dostupni svim korisnicima zdravstvenog osiguranja koji boluju od AB. Ovdje treba naglasiti i važnost dostupnosti drugih psihofarmaka kroz HZZO, a koji liječe psihičke simptome kod oboljelih od AB (antipsihotici, antidepresivi, stabilizatori raspoloženja, anksiolitici i hipnotici).

U kasnijim fazama bolesti nastupaju učestalije hospitalizacije na somatskim odjelima (zbog rekurentnih infekcija, poglavito dišnog sustava i urinarnog trakta, komplikacija u razvoju dekubitalnih ulkusa, dehidracije, malnutricije itd.) te je nužno osigurati pravodoban, adekvatan i destigmatizirajući pristup kod liječenja ovakvih stanja u osoba oboljelih od AB.

Prilikom razmatranja potrebe za palijativnom skrbi u oboljelih od demencije, treba istaknuti činjenicu da je demencija smrtonosna bolest što iziskuje da se od trenutka postavljanja dijagnoze započne planirati palijativnu skrb o osobi oboljeloj od demencije, pri čemu kvaliteta preostalog života i podrška u procesu prihvaćanja bolesti, olakšavanja bolnih simptoma i žalovanja, dolaze u središte interesa članova palijativnog tima; veliku i nezamjenjivu ulogu, palijativna medicina i njezina skrb imaju u pružanju psihosocijalne

pomoći teško bolesnim osobama pristupom bolesniku i članovima njihovih obitelji na način da je skrb dostupna, kontinuirana, bez napuštanja te znači i donosi znatnu psihosocijalnu utjehu (50).

U Republici Hrvatskoj, prema Zakonu o socijalnoj skrbi, Centar za socijalnu skrb poduzima niz mjera kada pomoć zatraži obitelj osobe oboljele od Alzheimerove bolesti ili sama oboljela osoba - Centar pruža savjete, procjenjuje stanje i potrebe korisnika, izrađuje individualni plan promjena kojim se utvrđuje socijalna anamneza korisnika, sudjeluje u kontinuiranom savjetodavnom procesu i pomaganju u prevladavanju poteškoća, utvrđuje mogućnosti za ostvarivanje pojedinih prava i usluga kao što je pomoć u zbrinjavanju (što uključuje i smještaj u domove za starije i nemoćne), pravo na novčanu naknadu (uzdržavanje i doplatak za pomoć) pa sve do pokretanja postupka za lišavanje poslovne sposobnosti (51).

#### *1.5.5. Neformalna skrb*

Uz formalne oblike skrbi (pružene od profesionalaca iz sustava zdravstvene zaštite i socijalne skrbi), neformalna skrb značajan je resurs u pružanju skrbi osobama s demencijom - neformalni njegovatelji su pojedinci koji se dobrovoljno brinu za člana obitelji ili prijatelja koji se suočava sa bolešću, invaliditetom ili bilo kojim drugim stanjem koje zahtijeva posebnu pozornost (52). Većina osoba s demencijom živi kod kuće i o njima se brinu neformalni njegovatelji koji se suočavaju se s višestrukim opterećenjima u fizičkim, psihološkim, društvenim i ekonomskim domenama (49).

U Hrvatskoj država ima skromnu ulogu u skrbi o starijima, a okosnicu sustava dugotrajne skrbi čini obitelj - prema istraživanju Podgorelec i Klempić iz 2007., najčešći su pružatelji skrbi bračni partneri (u većem broju supruge nego supruzi), zatim odrasla djeca (češće kćeri),

potom drugi članovi obitelji, a tek na kraju prijatelji i susjedi; samo je oko 2% hrvatskog stanovništva starijeg od 65 godina smješteno u domove za starije i nemoćne osobe (podatak Ministarstva socijalne politike i mladih iz 2013.), dok je prosjek EU-a oko 5% (53).

## 1.6. KOMORBIDITETI

### *1.6.1. Psihijatrijski komorbiditeti*

Psihijatrijski simptomi / poremećaji mogu postojati prethodno razvoju AB u smislu rizičnih čimbenika ili se razvijaju tijekom različitih faza AB. Kao što je već ranije opisano, depresija je jedan od promjenjivih rizičnih čimbenika za AB kao i povećani stres u ranijoj životnoj dobi (dokazano je da stres može pridonijeti amiloidnoj patologiji kod miševa rano izloženih stresu (54)). Najčešći psihički simptomi u osoba s Alzheimerovom bolesti u njezinoj ranoj fazi jesu apatija, emocionalna inkontinencija, depresivni simptomi i anksioznost, dok se s napredovanjem bolesti javljaju poremećaji spavanja, razdražljivost, agitacija, agresivno ponašanje, psihomotorni nemir, deluzije i halucinacije (55). Kako bolest napreduje, bilježi se povećana učestalost simptoma iz kruga BPSD-a te se smatra da 64% osoba oboljelih od AB ima jedan ili više psihičkih i/ili ponašajnih simptoma (55).

Promjene u okolini i socijalnoj interakciji također mogu izazvati simptome BPSD-a kao što su: 1) nemogućnost izražavanja vlastitih potreba; 2) gubitak doživljaja sebe; 3) neprimjereno visoka očekivanja od osobe s demencijom kojima ona ne može udovoljiti; 4) dosada (55). Prema rezultatima istraživanja, do 90% vremena u kojem se pojavljuju ponašajni i psihički simptomi u smislu agitacije, iritabilnosti, nemira, poremećaja spavanja i emocionalnog stresa u osoba s demencijom izazvani su nečime (najčešće nekom promjenom) u okolini ili

pristupom i postupkom formalnog ili neformalnog njegovatelja, odnosno pojavom tjelesnog komorbiditeta (55) .

### 1.6.2. Tjelesni komorbiditeti

Osobe koje boluju od AB imaju češće tjelesne komorbiditete od osoba iste životne dobi bez dijagnosticirane AB što ima važne implikacije za sve kliničare i pružatelje zdravstvene zaštite koji se bave ovim područjem (56). Istraživanje Schubert i sur. je ukazalo na to da osobe oboljele od demencije, praćene kroz primarnu zdravstvenu zaštitu, imaju u prosjeku 2,4 kronična medicinska stanja i uzimaju 5,1 lijekova (57). Najčešći tjelesni komorbiditeti su kardiovaskularne, genitourinarne, mišićno-koštane i neurološke prirode, a čini se i da su različite faze demencije povezane s različitim obrascima komorbiditeta pa su tako tumori, dijabetes i gastrointestinalne bolesti češće u blagim do umjerenim stadijima, dok su upala pluća, druge zarazne bolesti, moždani udar, pothranjenost, prijelomi kuka i dekubitusi povezani s teškom demencijom (58). Liječenje oboljelih od AB zahtijeva kompleksni pristup i procjenu, evaluacije cjelovite farmakoterapije kao i mogućih interakcija lijekova i njihovih nuspojava.

## 1.7. KVALITETA ŽIVOTA

Sa zdravljem povezana kvaliteta života (HRQL, *Health-related quality of life*) održava percepciju osobe kako zdravstveno stanje utječe na njenu tjelesnu, društvenu, mentalnu i emocionalnu dobrobit kao i njenu funkcionalnu sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti (59). Riječ je o višedimenzionalnom konstrukt koji se može mjeriti uporabom

općih ili za bolest specifičnih HRQL instrumenata – opći su namijenjeni za sve bolesti i zdravstvene probleme, dok su specifični dizajnirani za određena područja bolesti (59). Demencija u svojoj srži, a i općem razumijevanju same bolesti i njenog tijeka, zahvaća cijelu obitelj i značajno utječe na kvalitetu života i oboljelog i njegovog primarnog njegovatelja. Promjene u stilu i kvaliteti života mogu biti posebno izazovne u obiteljima oboljelih mlađih od 65 godina kada većina još radi, odgaja djecu i nema drugih zdravstvenih problema, a još su dodatno suočeni s nedostatkom psihosocijalnih resursa primjerenih dobi kako bi se olakšalo adaptivno suočavanje i spriječio emocionalni stres i sagorijevanje njegovatelja (60).

Na kvalitetu života oboljelog od AB i njegovatelja utječe nekoliko čimbenika kao što su drugi komorbiditeti, fizička ograničenja, ograničenje sluha, ograničenje vida, poremećaji raspoloženja, bolni sindromi i poremećaji spavanja kao i određeni kulturološki i okolišni čimbenici poput sastava obitelji, izazova mjesta stanovanja, financijske situacija obitelji i zdravstvenog stanja ključnih članova obitelji o kojima oboljeli može ovisiti (1).

## 1.8. OPTEREĆENJE NJEGOVATELJA

Opterećenje njegovatelja odnosi se na opseg u kojem njegovatelj smatra da je skrb za osobu oboljelu od AB utjecala na njegovo emocionalno, društveno, financijsko, tjelesno i duhovno funkcioniranje (61,62), a može dovesti do negativnih posljedica u više aspekata života i zdravlja. Briga za osobe oboljele od Alzheimerove bolesti je dugotrajna i vrlo iscrpljujuća tako da i sami njegovatelji osjećaju patnju prolazeći kroz sve zahtjeve koji su stavljeni pred njih kao i sam proces bolesti koja je još uvijek neizlječiva i završava smrtnim ishodom (52). Čimbenici povezani s opterećenjem njegovatelja se mogu podijeliti u tri skupine (63–65) – oni povezani s karakteristikama oboljele osobe, oni povezani s



karakteristikama njegovatelja te oni povezani s funkcijom obitelji. Karakteristike oboljele osobe koje povećavaju opterećenje njegovatelja uključuju neuropsihijatrijske simptome, ograničenja svakodnevnog funkcioniranja te trajanje bolesti. Značajke njegovatelja koje se mogu povezati s povećanjem opterećenja su loše tjelesno i psihičko zdravstveno stanje, nizak stupanj obrazovanja, suživot s oboljelom osobom i ženski spol. Bolje funkcioniranje obitelji i veći prihodi smanjuju opterećenje njegovatelja.

Većina intervencija od strane sustava prema njegovateljima usmjerena je na pružanje informacija o demenciji kao i vještinama rješavanja problema te je značajno manji naglasak stavljen na emocionalne aspekte opterećenja koji je pozitivno povezan uz tjeskobu, anksioznost i depresiju njegovatelja – pregledni rad van der Lee i sur. (66) je ukazao na to da su ponašajni problemi kod osobe oboljele od demencije te mehanizmi suočavanja i crte ličnosti (neuroticizam ima najjači utjecaj) kao i kompetencije njegovatelja (osjećaj kompetentnosti ili uživanje veće samoučinkovitosti općenito smanjuje opterećenje) najviše dosljedne determinante opterećenja njegovatelja; također, bihevioralni simptomi kod oboljelog su više značajni nego kognitivni simptomi i/ili nedostatak brige o sebi.

Važan aspekt opterećenja njegovatelja je ekonomsko-financijski. U troškove neformalne skrbi spadaju lijekovi, pomoćna sredstva za njegu oboljeloga (npr. pelene za odrasle, specijalizirani medicinski kreveti i dekubitalni madraci, druga medicinska pomagala i sl.), dodatne prehrambene potrebe oboljeloga, prijevoz (mimo onog plaćenog preko zdravstvenog osiguranja), izvaninstitucijska stručna pomoć medicinskog osoblja u kući (mreža patronažne skrbi u nekim slučajevima nije dostatna), održavanje kućanstva, ali i njegovateljevi izostanci s radnog mjesta, smanjena učinkovitost na radnom mjestu pa i potpuno napuštanje radnog mjesta (davanje otkaza) zbog skrbi za oboljeloga (52). Kako bi se reducirao ovaj aspekt opterećenja njegovatelja, bilo bi potrebno implementirati sustavne socioekonomske mjere na

razini društva i države te pomoći njegovatelju i obitelji oboljelog: poticati fleksibilne radne sporazume, osobito kako njega starijih ne bi njegovatelj odvela u prijevremenu mirovinu; razmotriti uvođenje dopusta za njegu starijih i nemoćnih osoba, ali pritom dobro razmisliti o njegovu trajanju i o tome hoće li biti barem dijelom plaćen; intenzivirati socijalnu uslugu boravka, možda je i financijski potpomognuti, ali ciljati prema onima koji pružaju intenzivnu skrb i koji su zaposleni; prepoznati njegovatelje i pomoći im savjetima (u čemu bi za početak mogli pomoći liječnici obiteljske medicine i centri za socijalnu skrb); na jednom mjestu pružiti sve informacije za pružatelje neformalne skrbi; dobro koordinirati formalnu i neformalnu skrb (53).

Postoje brojni mjerni instrumenti kako bi se objektivizirala problematika s kojom se susreću njegovatelji. Valjalo bi istaknuti Zarit upitnik (*Zarit Burden Interview, ZBI*), samoocjensku ljestvicu procjene opterećenja njegovatelja osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti koja je jedna od najčešće korištenih i u kliničkoj praksi i u istraživanjima te se smatra da daje integrirane rezultate kod mjerenja subjektivnog opterećenja skrbi (52).

## 1.9. TROŠKOVI

Studije o troškovima bolesti (*COI, cost-of-illness*) se bave se pretvaranjem opterećenja sustava s određenom bolesti u ekonomske i novčane vrijednosti kako bi se izmjerili socioekonomski troškovi određenog društva u vezi s tom bolešću – procijenjeni troškovi dobiveni ovakvim studijama predstavljaju važnu osnovu za procjenu iznosa potrošenih javnozdravstvenih resursa i nastalih gubitaka produktivnosti i time omogućiti kvantificiranje socioekonomskih opterećenja koja bolesti općenito nameću društvu (67). Uključivanje troškova neformalne skrbi u ekonomske procjene intervencija zdravstvene skrbi u COI

studijama pokazalo se ključnim za niz procjena do kojih analitičari dolaze jer bi isključivanje takvih troškova moglo imati značajan rizik podcjenjivanja pravih troškova, dobiti intervencija i opterećenja bolesti (68). S porastom broja oboljelih od AB za očekivati je i povećanje ukupnih društvenih troškova demencije (12). Između 2010. i 2015. godine ukupni su troškovi skrbi za oboljele od demencije povećani 35% iako je povećanje prevalencije tijekom tog razdoblja bilo manje nego ono koje je za očekivati u budućnosti (69).

U Republici Hrvatskoj postoji kronični nedostatak osnovnih informacija o ovoj problematici (u kontekstu praćenja podataka o epidemiološkim trendovima, troškovima, zdravstvenom i socijalnom statusu, kvaliteti pruženih usluga itd.) u sklopu donošenja odluka o zdravstvenoj politici. Ispravno razumijevanje troškova i ishoda korištenja usluga formalne i neformalne skrbi te implementacija istoga unutar sustava od temeljne je važnosti za podizanje svijesti, postizanje učinkovitog određivanja prioriteta i usmjeravanje napora za poboljšanje života osoba oboljelih od demencije i njihovih njegovatelja (70).

### *1.9.1. Formalna skrb*

Za očekivati je da su troškovi formalne skrbi za oboljele od AB više transparentni u institucionaliziranom okruženju (sustav zdravstvene zaštite i socijalne skrbi) u odnosu na troškove neformalne skrbi, no za to je potrebno identificirati prediktore koje utječu na intervencije i pružene usluge. Troškovi formalne skrbi se odnose na troškove zdravstvene zaštite osoba oboljelih od demencije (farmakoterapija za AB, psihofarmakoterapija, farmakoterapija za tjelesne komorbiditete, specijalistički pregledi uključujući i neke dijagnostičke postupke, izvanbolničke posjete – primarna zdravstvena zaštita, broj dana hospitalizacije, broj posjeta hitnoj službi, korištenje sanitetskog prijevoza) kao i na troškove

socijalne skrbi (dugotrajni institucionalni smještaj, usluge skrbi u zajednici, financijska potpora).

### *1.9.2. Neformalna skrb*

Uz formalnu skrb za pacijenta, neformalna njega značajan je resurs u pružanju skrbi osobama s demencijom (71,72). Istraživanje koje su objavili Bakker i suradnici 2013., ukazuje da je omjer neformalne i formalne zdravstvene skrbi za osobe s demencijom 3:1 (73), dok prema Gustavssonu i suradnicima troškovi neformalne njege čine 82 - 86% ukupnih troškova njege za osobe s demencijom (74,75). Prema Gustavssonu i sur., godišnji trošak njege po pacijentu je 7.820 EUR, od čega 54% čine troškovi neformalne njege, 14% izravnih medicinskih troškova i 30% troškova skrbi u zajednici (74,75). Istraživanje Handelsa i sur. iz 2018. u presječnoj kohortnoj studiji u osam europskih zemalja je ukazalo da ekstrapolirani godišnji troškovi iznose 17.296 EUR, a oko polovice tih troškova odnosi se na neformalnu skrb (9.497 EUR); najviši ukupni troškovi su pokazani u Irskoj (23.737 EUR), a najniži u Portugalu (6.222 EUR); troškovi koji se odnose na smještaj bili su najviši u Nizozemskoj, a Irska je imala najviše troškove za bolnički prijam i hitne slučajeve; autori smatraju da su ove procjene bile više od onih u istraživanju Gustavsona i sur. zbog isključivanja korištenja medicinske skrbi od strane neformalnog njegovatelja kao i razlika u populaciji uključenoj u istraživanje s većim udjelom osoba s vrlo blagom AB, a također se primjenjivala i niža jedinična cijena za neformalnu skrb (70).

Na zdravstvenu zaštitu oboljelih čija zdravstvena potrošnja spada u 5% najviših, ukupno odlazi 44% svih zdravstvenih troškova (76). Troškovi neformalne, neplaćene, neprofesionalne skrbi za osobe s demencijom čine između 40% i 75% ukupnih troškova liječenja i skrbi

(69,77) i viši su nego troškovi neformalne skrbi za bolesnike s dijagnosticiranim drugim mentalnim poremećajima, multiplom sklerozom, rakom, artritisom, osteoartritisom, kardiovaskularnim bolestima, cerebrovaskularnim inzultom ili šećernom bolešću tipa 2 (68,78). Čini se da je udio troškova neformalne skrbi posebno visok u slabije razvijenim zemljama (79), ali ti su troškovi u apsolutnom iznosu visoki i u najbogatijim zdravstvenim sustavima (68,77).

### *1.9.3. Prediktori visokih troškova liječenja i skrbi*

Viši troškovi neformalne skrbi povezani su s težinom demencije, slabijim funkcionalnim sposobnostima osoba oboljelih od AB, manjom samostalnošću, odnosno većom ovisnošću o tuđoj skrbi, višim obrazovanjem njegovatelja, nižim socioekonomskim statusom oboljelih (dok su troškovi formalne, profesionalne skrbi inverzno povezani sa socioekonomskim statusom oboljelih) (80), postojanjem, većom učestalošću i većom težinom neuropsihijatrijskih simptoma, ukupnom težinom simptoma demencije, sa životom u privatnom kućanstvu, sa zajedničkim stanovanjem s njegovateljem i s dužim trajanjem bolesti (77,81).

Većina raspoloživih podataka o povezanosti težine bolesti i troškova zdravstvene skrbi utemeljena je na presječnim istraživanjima (71,82). Tako nastali prediktivni modeli imaju visok rizik od sustavnih pogrešaka. Sedam poznatih promjenjivih rizičnih čimbenika za AB (dijabetes melitus, arterijska hipertenzija, pretilost, depresija, tjelesna i kognitivna neaktivnost i pušenje) potencijalno su povezani s višim troškovima zdravstvene skrbi. Međutim, kao što u literaturi nedostaje istraživanja koja bi više tih čimbenika analizirale simultano, tako nedostaje i istraživanja koja bi simultano uzimale u obzir njihovu povezanost s višim troškovima

liječenja i skrbi (83). Ljestvica „*Activities of Daily Living*“ (ADL) nikad nije analizirana simultano sa sedam poznatih promjenjivih rizičnih čimbenika pa je njena prediktivna vrijednost - neovisna o tih sedam čimbenika - nepoznata iako je njena univarijatna vrijednost za predikciju ukupnih troškova skrbi o AB bolesnicima dokazana u više zemalja, kao i njena prediktivna vrijednost nakon prilagodbe za prediktivni doprinos težine bolesti mjerene ljestvicom: *Mini-Mental State Examination* (MMSE, Kratko ispitivanje mentalnog statusa), sposobnošću obavljanja svakodnevnih aktivnosti mjerene ljestvicom: *Abillity*, *Disability Assessment for Dementia* (DAD) te bihevioralnim simptomima mjenenima ljestvicom *Neuropsychiatry Inventory* (NPI-severity) (84,85).

## 2. HIPOTEZA

Multivariabilni model koji uključuje dijabetes, hipertenziju, pretilost, depresiju, tjelesnu i kognitivnu neaktivnost, pušenje i rezultat ljestvice „*Activities of Daily Living*“ (ADL) ima veću prediktivnu valjanost za najviše troškove skrbi i liječenja demencije nego sama ljestvica ADL.

### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1. OPĆI CILJ**

Opći cilj istraživanja bio je oblikovati statistički, multivarijabilni, prediktivni model najviših troškova formalne skrbi, liječenja i neformalne skrbi bolesnika s dijagnosticiranom AB.

#### **3.2. SPECIFIČNI CILJEVI**

Specifični ciljevi istraživanja bili su:

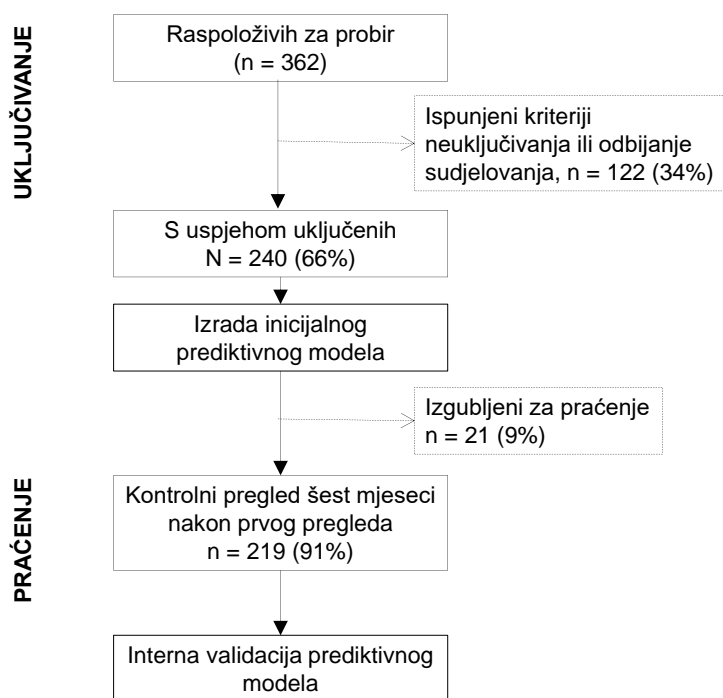
- 1) Utvrditi godišnje troškove neformalne skrbi,
- 2) Utvrditi godišnje troškove formalne skrbi i liječenja,
- 3) Usporediti neformalne i formalne troškove,
- 4) Kreirati model za predikciju visokih troškova zdravstvene skrbi,
- 5) Interna validacija prediktivnog modela.



## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. USTROJ ISTRAŽIVANJA

Provedeno je unicentrično, opservacijsko, primijenjeno istraživanje. Prema specifičnom ustroju radilo se o prospektivnoj kohortnoj, prognostičkoj studiji. Inicijalni prediktivni model bio je oblikovan na temelju presječnog istraživanja prilikom uključivanja u studiju. Nakon šest mjeseci i mjerenja glavnih ishoda model je interno validiran na istom uzorku (Slika 1).



**Slika 1.** Tijek istraživanja

#### *4.1.1. Etički aspekti istraživanja*

Dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva Doma zdravlja Zagreb – Zapad za provođenje istraživanja. Svi ispitanici (ili njihovi zakonski zastupnici) te njegovatelji svoju su privolu za sudjelovanje potvrdili potpisivanjem Suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju. Također je dobivena suglasnost voditelja ustanove u kojoj je istraživanje provođeno (Dom Zdravlja Zagreb – Zapad). Identitet sudionika zaštićen je tako što su pristup dokumentaciji u kojoj je identitet ispitanika otkriven imale samo pristupnica, suradnik na istraživanju – magistar sestrinstva zaposlen u Klinici za psihijatriju Vrapče te ispitanikov liječnik obiteljske medicine. Pristupnica je pri uključivanju svakom ispitaniku dodijelila identifikaciji broj (šifru) kojom su se svi služili u nastavku istraživanja. Svi instrumenti za prikupljanje podataka bili su označeni tom šifrom. Tako je identitet ispitanika ostao poznat samo njihovim njegovateljima, liječnicima, pristupnici i suradniku na istraživanju. Istraživanje je provedeno u skladu Helsinškom deklaracijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 1975. godine, kako je dopunjena 2013. godine (86) te Opće uredbe o zaštiti podataka (GDPR) Europske unije iz 2016. godine.

#### *4.1.2. Mjesto i vrijeme provođenja istraživanja*

Istraživanje je provedeno u Domu zdravlja Zagreb - Zapad u razdoblju od 28. listopada 2018. godine do 3. ožujka 2020. godine. Zadnje ispitivanje u drugoj točki istraživanja (praćenje) bilo je 28. kolovoza 2020.

## 4.2. CILJANA POPULACIJA

Ciljana populacija bili su bolesnici s dijagnosticiranom demencijom koji u vrijeme uključivanja u studiju žive u privatnim kućanstvima. Kriteriji uključivanja bili su: dijagnosticirana demencija (MKB-10, F00-F03), dob prilikom uključivanja 60 do 80 godina, oba spola, mjesto prebivališta: Grad Zagreb, izabrani liječnik opće i obiteljske medicine (LOM) s ambulantom u Domu Zdravlja Zagreb - Zapad, stalno mjesto boravka: privatno kućanstvo, postojanje njegovatelja (osoba koja živi s ispitanikom ili u prosjeku provodi dva ili više sati dnevno s njim, najmanje tri dana u tjednu), posljednji pregled bolesnika kod LOM prije više od šest mjeseci. Kriteriji neuključivanja: hospitalno liječenje ili skrb. Isključujući kriteriji: hospitalizacija ili smještaj u drugu ustanovu tijekom istraživanja nije isključujući kriterij.

### 4.2.1. *Potrebna veličina uzorka*

Potrebna veličina uzorka izračunata je za potrebe glavnog cilja istraživanja uz slijedeće pretpostavke: razina statističke značajnosti od 5% ( $p < 0,05$ ), željena statistička snaga od 80%, broj nezavisnih varijabli, prediktora,  $m = 20$ . Pod tim pretpostavkama završno potrebna veličina uzorka procijenjena je na 205 bolesnika i njihovih njegovatelja. Računajući na najveći udio sudionika izgubljenih za praćenje od 15%, inicijalno potrebna veličina uzorka procijenjena je na 242 (bolesnika i njihovih njegovatelja). Uključena su 24 liječnika obiteljske medicine koji su uključili po deset bolesnika.

#### 4.2.2. Vrsta uzorka

Biran je dvoetafni, stratificirani slučajni uzorak. U prvom koraku biran je stratificirani, slučajni uzorak liječnika obiteljske medicine. Uzorak liječnika stratificiran je prema dva parametra koja mogu biti povezana s ukupnim troškovima: prema lokaciji (Črnomerec, Trešnjevka, Susedgrad) te prema vrsti licence (domski liječnici, koncesionari). Unutar tako oblikovanih stratum biran je slučajni uzorak iz spiska svih liječnika zaposlenih u DZ Zagreb-Zapad. U drugoj etapi biran je sustavni susljedni uzorak od po deset bolesnika s dijagnosticiranom Alzheimerovom bolešću.

#### 4.3. POSTUPCI

Svaki liječnik obiteljske medicine je prema dijelu uključujućih kriterija birao susljedni uzorak svojih deset bolesnika s demencijom koji su posljednji put bili na pregledu prije najmanje šest mjeseci te ih pozvao na pregled i sastanak s pristupnicom ili suradnikom na istraživanju. U ovom istraživanju ispitanik je mogao sudjelovati samo ako u njemu sudjeluje i njegov njegovatelj. Njegovatelj je osoba koja živi s ispitanikom ili u prosjeku provodi dva ili više sati dnevno s njim, najmanje tri dana u tjednu. Njegova ili njezina uloga bila je da prati bolesnika na svim ispitivanjima tijekom ovog istraživanja. Neki od neuropsiholoških testova koji su namijenjeni procjeni ozbiljnosti bolesti zahtijevaju da njegovatelj/njegovateljica procjeni stanje bolesnika. Njegovatelj/njegovateljica također su potpisali Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju. Pristupnica ili suradnik – magistar sestinstva zaposlen u Klinici za psihijatriju Vrapče, objasnili su parametre istraživanja, provjerili kriterije uključivanja te

ponudili sudionicima (bolesnicima i njihovim njegovateljima) Suglasnost za sudjelovanje u istraživanju na potpis. Pristupnica ili suradnik su obavili klinički intervju s bolesnikom i njegovateljem (uzimanje općih podataka, utvrđivanje težine Alzheimerove bolesti neuropsihološkim testovima, dokumentiranje povijesti bolesti, pitanja o bolesnikovom i njegovateljevom općem zdravstvenom i socioekonomskom statusu, ispunjavanje upitnika o procjeni kvalitete života bolesnika i njegovatelja, ispunjavanje samoocjenjske skale procjene opterećenja njegovatelja). Bolesnikov liječnik je iz elektronske zdravstvene dokumentacije u testnu listu unio podatke o šećernoj bolesti, hipertenziji, depresiji i o drugim kroničnim bolestima. Liječnik obiteljske medicine je s bolesnikom i njegovateljem dogovorio kontrolni pregled nakon šest mjeseci. Nakon šest mjeseci, pet dana prije dogovorenog pregleda pristupnica ili suradnik su podsjetili liječnika da kontaktira bolesnika ili njegovatelja i pozove ih na dogovoreni pregled.

#### 4.4. ISHOD (KRITERIJ)

Glavni ishod bio je gornji kvartil ukupnih troškova liječenja i skrbi za bolesnike s demencijom. Sekundarni ishodi bili su gornji kvartili direktnih i indirektnih troškova liječenja, formalne i neformalne skrbi.

##### 4.4.1. *Upitnik o korištenju resursa u skrbi za oboljele od demencije (RUD)*

Podaci o utrošenom vremenu i troškovima prikupljeni su Upitnikom o korištenju resursa u skrbi za oboljele od demencije (*Resource Utilization in Dementia*, RUD) (87). Upitnik se koristi od 1998. godine i najčešće je upotrebljavani instrument za prikupljanje

podataka o pružanju zdravstvene zaštite i skrbi kod osoba s demencijom. U ovom istraživanju upotrijebljena je verzija 4.0 (88). Upitnik je namijenjen njegovateljima osoba s demencijom, a služi i za procjenu troškova intervencija iz perspektive njegovatelja koji je pružatelj neformalne skrbi. Prvi dio upitnika odnosi se na opće podatke o njegovatelju, količini vremena koje provodi skrbeći o pacijentu, korištenju zdravstvene zaštite njegovatelja te korištenju zdravstvene zaštite pacijenta. Drugi je dio upitnik za kontrolne posjete njegovatelja, s ciljem praćenja sličnih pokazatelja koji su sadržani u prvom dijelu. U ranijim primjenama RUD je pokazao zadovoljavajuće metrijske karakteristike (89).

#### 4.4.2. *Izračun troškova*

Izračun troškova učinjen je u skladu sa standardnom metodologijom procjene socioekonomskih posljedica bolesti (67) odozdo-prema-gore (*bottom-up*) metodom temeljnom na trenutnoj prevalenciji (*point prevalence*) demencije u populaciji dobi 65 do 80 godina u Republici Hrvatskoj. Pomoću RUD-a prikupili smo podatke o resursima i vremenu utrošenom na liječenje i njegu, a zatim pomnožili te procjene s jediničnih cijenama (Tablica 1). Primarna procjena svih troškova učinjena je na mjesečnoj razini. To je procjena troškova tijekom prosječnog mjeseca. Mjesečna razina najčešće je korištena u dosadašnjim istraživanjima (77) i do sada je svega nekoliko istraživanja koristilo drukčija, jedinična vremenska razdoblja, primjerice tjedan (90) ili dan (91). Dodatno smo procijenili prosječne godišnje troškove tako što smo mjesečne procjene pomnožili s 12.

Procijenili smo slijedeće osnovne sastavnice troškova formalne skrbi: 1) broj dana hospitalizacije (psihijatrijska hospitalizacija, ostale hospitalizacije), 2) vanbolnička

dijagnostika, liječenje i skrb (hitna pomoć, pregled liječnika obiteljske medicine, psihijatrijski pregled, pregled drugih liječnika u koje su bili uključeni neurolog, fizijatar, ostali, fizikalna terapija, 3) farmakoterapija (lijekovi za demenciju, ostali psihijatrijski lijekovi), 4) socijalne službe uključujući radne terapeute, socijalne radnike i psihologe, 5) dnevna njega uključujući patronažnu sestru, dostavu i prijevoz. U troškove formalne skrbi nismo uključili cijene ostalih, nepsihijatrijskih lijekova za kronične tjelesne bolesti zato jer nije bilo moguće dovoljno pouzdano utvrditi kada su te bolesti bile povezane s demencijom, a kada su o demenciji bile neovisne i čak joj i prethodile. Pomoć u kući se u standardnim analizama RUD-a gotovo uvijek uračunava u troškove formalne skrbi, ali svo četvero sudionika koji su tijekom praćenog razdoblja koristili pomoć u kući, napomenuli su kako su za te usluge sami platili. Zato smo pomoć u kući umjesto u troškove formalne, uračunali u troškove neformalne skrbi.

Cijene lijekova preuzete su s dopunske liste lijekova Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZZO) u primjeni od 4. lipnja 2019. godine (92). Odabrana je ta lista jer je bila u primjeni približno oko sredine razdoblja prikupljanja podataka. Upotrijebljene cijene u kunama (kn) za originalno pakiranje s PDV-om bile su: 123,19 kn za donepezil 28x5 mg, 174,14 kn za donepezil 28x10 mg. Jedan bolesnik dobivao je 2,5 mg donepezila. Cijena te doze procijenjena je na 61,60 kn mjesečno. Cijene memantina izračunate su kao aritmetička sredina cijena različitih proizvođača, 105,43 kn za mjesečna pakiranja doze od 10 mg, 190,51 kn za mjesečno pakiranje doze od 20 mg. Tako izračunat prosjek sadrži pogrešku jer implicitno daje jednaku vrijednost cijenama svih proizvođača iako njihovi tržišni udjeli nisu jednaki. Cijena doze Alkaloidovog memantina (Ymana) u pakiranju sa 7 tableta od 5 mg pomnožena je s četiri da bi se dobila količina za mjesečnu terapiju. Ta je mjesečna cijena bila 58,80 kn.

Podaci o tržišnim udjelima mjesečnih pakiranja pojedinih doza memantina pojedinih proizvođača nisu nam bili dostupni. Jedan bolesnik liječen je kombinacijom 5 mg donepezila i 10 mg memantina, a dvojica kombinacijom 10 mg donepezila i 20 mg memantina. Kod njih su cijene tih lijekova zbrojene u ukupni mjesečni trošak terapije antidementivima. Jedan bolesnik liječen je rivastigminom od 6 mg. Taj je lijek vjerojatno nabavljen van Republike Hrvatske. Njegova je cijena za mjesečnu terapiju procijenjena na temelju Plivina rivastigmina, oralne otopine 120 ml /2 mg/ml) od 398,16 kn. S obzirom da za druge psihijatrijske lijekove nismo prikupljali doze, jedinične cijene smo procijenili na temelju Određene dnevne doze (*Defined Daily Dose, DDD*) Svjetske zdravstvene organizacije x 28 (dana) + 25% PDV.

Procijenili smo slijedeće sastavnice troškova neformalne skrbi: 1) direktne troškove po cijeni prosječne bruto plaće za zaposlene njegovatelje te po cijeni 40% prosječne bruto plaće za njegovatelje u mirovini, plaćenu njegu te spomenute troškove pomoći u kući, 2) indirektno troškove po cijeni prosječne bruto plaće po satu za zaposlene njegovatelje za broj radnih sati izgubljen radi skrbi za osobu s demencijom. Indirektni troškovi neformalne njege procijenjeni su pristupom ljudskog kapitala (*Human capital approach*), odnosno procjenom smanjivanja prosječnog vremena koje njegovatelj provodi na poslu radi brige o bolesniku s demencijom, dakle kao oportunitetni trošak. Oportunitetni trošak izgubljenog rada izračunat je kao broj sati potrošen na neformalnu njegu pomnožen prosječnom bruto plaćom u Gradu Zagrebu tijekom 2019. godine podijeljenom prosječnim brojem radnih sati mjesečno (93). Prosječna bruto plaća iznosila je 10.803 kn. Podijeljena s približno 160 radnih sati mjesečno, bruto plaća za jedan sat rada procijenjena je na 67,52 kn. U procjeni troškova neformalne skrbi koristili smo sve tri relevantne RUD čestice: 1) „Koliko ste vremena dnevno tijekom jednog tipičnog dana



u posljednjih 30 dana pomagali pacijentu da obavi stvari kao što su odlazak na zahod, hranjenje, oblačenje, osobna higijena, hodaње i kupanje?“, 2) Koliko ste vremena dnevno tijekom jednog tipičnog dana u posljednjih 30 dana pomagali pacijentu da obavi stvari kao što su odlazak u kupovinu, pripremanje hrane, kućanski poslovi, pranje odjeće, prijevoz, uzimanje lijekova te sređivanje financija?“, 3) Koliko ste vremena dnevno tijekom jednog tipičnog dana u posljednjih 30 dana provodili nadgledajući pacijenta (tj. pazeći da se ne dogodi nešto opasno)?“ Takvu strategiju upotrebljavala je većina drugih usporedivih studija (77). Međutim, s obzirom da između nadgledanja pacijenta i prve dvije čestice može doći do značajnog preklapanja, takva je strategija povezana s rizikom od precjenjivanja troškova neformalne skrbi, pa je nekoliko studija iz ukupnog vremena, dakle ukupnih troškova neformalne skrbi isključivalo vrijeme/troškove nadgledanja pacijenta (77). Sve procjene troškova neformalne skrbi odnose se isključivo na primarnog njegovatelja. Nije analizirana promjena troškova pa je rezultate o ukupnim troškovima opravdano generalizirati samo za razdoblje 2018. do 2020. godine kada su podaci prikupljeni. Generabilnost prediktivnog modela najviših troškova je veća.

Za procjenu troškova na razini populacije koristili smo procjenu broja bolesnika s dijagnosticiranom demencijom od 83.429 (12).

**Tablica 1. Jedinične cijene**

<b>Stavka</b>	<b>ID</b>	<b>Cijena</b>
<b>Bruto plaće, mirovine i socijalne pomoći</b>		
Za zaposlene		
Prosječna mjesečna bruto plaća 2019., Grad Zagreb (93)	c1	10.803 kn
Prosječna mjesečna bruto plaća 2019., Grad Zagreb, po satu, na temelju 160 radnih sati mjesečno (93)	c2	67,52 kn
Prosječna mjesečna bruto plaća 2019., Grad Zagreb, po danu, na temelju 160 radnih sati mjesečno (93)	c3	540,15 kn
<b>Za nezaposlene i umirovljene</b>		
Udio prosječne mirovine u prosječnoj plaći u svibnju 2019. godine (94)	c4	40%
<b>Dan bolničkog liječenja</b>		
(DBL01) Dugotrajno liječenje - uobičajena skrb (za internu medicinu) (95)	c5	313,95 kn
(DBL02) Kronične „duševne“ bolesti - uobičajena skrb	c6	200,25 kn
(DBL23) Kronične „duševne“ bolesti - proširena skrb sa socioterapijskim i psihoterapijskim uslugama	c7	367,50 kn
Produženo liječenje na fizikalnoj medicini	c8	346,50 kn
<b>Pojedine zdravstvene usluge (procijenjeni stvarni trošak; ambulantno liječenje) (96)</b>		
Specijalistički pregled (96)	c9	220 kn
Specijalistički pregled liječnika opće medicine u kući (6-22h) s upotrebom vlastitog automobila do 5 km (96)	c10	350 kn
Prvi pregled hitnog pacijenta (hitna medicinska pomoć)	c11	300 kn
Procijenjeni trošak postupaka i materijala kod svih pregleda	c12	100 kn
Fizikalna terapija (97)	c13	170 kn
Radna terapija (98)	c14	200 kn
Pregled kod socijalnog radnika (99)	c15	150 kn
Pregled kod psihologa (100)	c16	250 kn
Sat patronažne sestre u kući	c17	200 kn
Sat pomoći u kući	c18	60 kn
Jedna dostava gotovih obroka	c19	40 kn
Dnevna njega	c20	200 kn
Prijevoz	c21	200 kn
<b>Lijekovi (HZZO dopunska lista 4. 6. 2019. (92)</b>		
donepezil 28x5	c22	123,19 kn
donepezil 28x10	c23	174,14 kn
donepezil 2,5 mg (1 pacijent)	c24	61,60 kn
memantin 5 mg	c25	58,8 kn
memantin 10 mg	c26	105,42 kn
memantin 20 mg	c27	190,51 kn
rivastigmin 6 mg	c28	398,16 kn
Antidepresivi	c29	51,07 kn
Benzodiazepini	c30	22,18 kn
hipnotici i sedativi	c31	34,78 kn
Antipsihotici	c32	348,59 kn

#### 4.5. NEZAVISNE VARIJABLE (PREDIKTORI)

Korištene su tri skupine prediktora: 1) demografski i socijalni pokazatelji, 2) rizični i prognostički čimbenici za demenciju, 3) težina i trajanje bolesti. Demografski i socijalni pokazatelji bili su: dob (u godinama), spol, obrazovanje, broj odraslih članova kućanstva, broj djece mlađe od 18 godina u kućanstvu, bračni status, socioekonomski status određen kao ukupni prihodi svih članova kućanstva (uključujući i socijalne pomoći, darove, neformalne izvore prihoda) podijeljen brojem ljudi koje kućanstvo uzdržava ili financijski pomaže (članovi kućanstva te članovi obitelji koji žive drugdje, ali ovise o financijskoj pomoći kućanstva). Rizični i prognostički čimbenici za demenciju bili su: šećerna bolest, hipertenzija, pretilost, depresija, tjelesna i kognitivna neaktivnost, pušenje, ozbiljna trauma glave (mozga), druge kronične bolesti. Težina i trajanje bolesti mjereni su pomoću Ljestvice: Aktivnosti svakodnevnog života (*Activities of Daily Living*, ADCS-ADL), trajanje demencije u godinama od prve dijagnoze, težina demencije mjerena ljestvicom Kratkog ispitivanja mentalnog statusa (*Mini-Mental State Examination*, MMSE), bihevioralni simptomi mjereni Neuropsihijatrijskim inventarom (*Neuropsychiatry Inventory-severity*, NPI) te Ljestvicom sa zdravljem povezane kvalitete života (EQ-5D-5L).

#### 4.5.1. Ljestvica aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-sADL)

Ljestvica aktivnosti svakodnevnog života Kooperativne studije Alzheimerove bolesti (*Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living*, ADCS-ADL) je ljestvica za mjerenje svakodnevnih aktivnosti koje osoba samostalno obavlja, odnosno mjera funkcionalnog statusa bolesnika (101). Ljestvica se sastoji od 23 čestice s ukupnim rasponom od 0 do 78. Konstruirana je specifično za demenciju. Sva pitanja odnose se na prethodna četiri tjedna i procjenjuju se na ordinalnoj ljestvici s četiri kategorije. Procjene čini istraživač u razgovoru s njegovateljem. Struktura ADCS-ADL nije posve jasna. Broj dimenzija kreće se od dvije u originalnoj, teorijskoj, hijerarhijskoj dihotomiji do četiri. Dvodimenzionalni model obuhvaća: 1) temeljne ADŽ nužne za osnovnu brigu o sebi (kupanje, oblačenje, hranjenje, pokretljivost, osobnu njegu i održavanje higijene) te 2) instrumentalne ADŽ koje nisu nužne za osnovno funkcioniranje, ali su potrebne za samostalan život (obavljanje kućanskih poslova: kuhanje, bacanje smeća, pospremanje stola nakon objeda, uzimanje lijekova, upravljanje novcem, kupovinu, upotrebu telefona, pokretnost izvan kuće, uporabu kućanskih aparata, čitanje, pisanje, hobije (102). Trofaktorski model dalje dijeli instrumentalne ADŽ u deset instrumentalnih i sedam naprednih ADŽ (103). Model s četiri faktora ili dimenzije, instrumentalne ADŽ dijeli u kućne aktivnosti, komunikaciju i odnos s okolišem, aktivnosti van kuće poput putovanja ili odlaska u trgovinu (102,104). Ranije primjene ADL pokazale su njene dobre metrijske karakteristike (105).

#### 4.5.2. *Kratko ispitivanje mentalnog statusa (MMSE)*

Za procjenu općeg kognitivnog funkcioniranja korišteno je Kratko ispitivanje mentalnog statusa (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) (106). Ovaj test uključuje jedanaest pitanja, fokusiran je isključivo na kognitivne aspekte mentalnih funkcija i praktičan je za rutinsku uporabu; podijeljen je u dva dijela od kojih prvi zahtijeva samo glasovne odgovore i uključuje orijentaciju, pamćenje i pozornost (maksimalni rezultat je 21 bod), a drugi dio ispituje sposobnost imenovanja, praćenja verbalnih i pisanih uputa, spontanog pisanja rečenice i kopiranje crteža dva preklapajuća peterokuta (maksimalni broj bodova je devet); zbog čitanja i pisanja uključenog u drugi dio, osobe s ozbiljno oštećenim vidom mogu imati neke dodatne poteškoće koje se obično mogu olakšati velikim pisanjem i uzeti u obzir pri bodovanju; maksimalni ukupni rezultat je 30 bodova i test se ne mjeri vremenom (36).

#### 4.5.3. *Neuropsihijatrijski inventar (NPI)*

Učestalost i težinu neuropsihijatrijskih simptoma bili su mjereni pomoću Neuropsihijatrijskog inventara (*Neuropsychiatric Inventory*, NPI) (107,108). Koristili smo proširenu verziju s 12 neuropsihijatrijskih simptoma. Izvornih deset: deluzije, halucinacije, agitacija/agresija, depresija, tjeskoba, euforija, apatija/ravnodušnost, dezinhibicija, razdražljivost, nenormalno motoričko ponašanje (107) i dodatna dva: poremećaji spavanja i apetita (108). Izvorna NPI verzija koju smo koristili koristi preskakanje pitanja tako da se prvo provjerava postojanje simptoma, a zatim, ako pojedini simptom postoji, slijede pitanja o učestalosti ocijenjenoj na ordinalnoj ljestvici s četiri kategorije, težini ocijenjenoj na

ordinalnoj ljestvici s tri kategorije te distresu ocijenjenom na ordinalnoj ljestvici s pet kategorija. Ako simptom ne postoji, tri opisana pitanja se preskaču. Koristili smo standardno bodovanje, umnožak učestalosti i težine simptoma. Ukupni rezultat je u rasponu od 0 do 144, gdje viši rezultat ukazuje na viši umnožak, odnosno veću učestalosti i težinu neuropsihijatrijskih simptoma. Pouzdanost NPI ponovljenih mjerenja je dobra, u rasponu od 0,78 do 0,96 u različitim studijama (109). Dokazano je da ljestvica nije jednodimenzionalna (110), ali njezina latentna faktorska struktura nije jasna, a velik broj faktorskih analitičkih studija rezultirao je vrlo heterogenim rezultatima (109,110). Jedna od slabosti standardnog NPI-ja koji smo koristili jest to što kombinira agitaciju i agresiju u jednu česticu (111).

#### *4.5.4. Ljestvica sa zdravljem povezane kvalitete života (EQ-5D-5L)*

HRQL smo mjerili pomoću EQ-5D-5L (112,113). EQ-5D-5L je generička ljestvica. Nije, dakle, konstruirana ciljano za bolesnike s demencijom, ali je, posebice u istraživanjima troškova demencije, u upotrebi već desetljećima usprkos dokazanim slabostima primjerice pouzdanosti vizualno analogne ljestvice ukupne kvalitete života u bolesnika već s blagom ili umjerenom demencijom (114,115) i predstavlja najčešće korišteni instrument (59). EQ-5D-5L sadrži po jedno pitanje za pet aspekata sa zdravljem povezane kvalitete života: pokretljivost, skrb o sebi, uobičajene aktivnosti, bol/nelagoda i tjeskoba/potištenost koje pacijent sam procjenjuje na ordinalnoj ljestvici s pet kategorija gdje viši rezultat ukazuje na lošiju kvalitetu života. Dodatno, ljestvica sadrži i vizualno-analognu ljestvicu (VAS) ukupne procjene opće kvalitete zdravlja na dan istraživanja. Raspon VAS je od 0 do 100 gdje 0 označava „najlošije zdravlje koje možete zamisliti“, a 100 „najbolje zdravlje koje možete zamisliti“.

#### 4.6. STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Unaprijed je bilo odlučeno ako u instrumentima za prikupljanje podataka bude nedostajalo  $< 5\%$  odgovora, samo te će varijable kod tih sudionika biti ispuštene iz analize, a ako odgovora koji nedostaju bude  $\geq 5\%$  da ćemo obrasce nedostajanja provjeriti Littleovim testom pa u slučaju da podaci nedostaju posve nasumično (*missing completely at random*, MCAR) ili da nedostaju nasumično (*missing at random*, MAR), provesti višestruku imputaciju koristeći sve raspoložive varijable i sekvencijalnu regresijsku multivarijatnu imputaciju ulančanih jednadžbi (*sequential regression multivariate imputation or chained equations*, MICE). Dimenzionalnost tih ljestvica provjerili smo Hornovom paralelnom analizom i konfirmatornom faktorskom analizom. Paralelnu analizu učinili smo s 1000 iteracija i 95%-im centilom eigen vrijednosti iz nekoreliranih, nasumičnih podataka iz Monte Carlo simulacije. U konfirmatornoj faktorskoj analizi dimenzionalnosti ljestvica, indikatorima zadovoljavajućeg slaganja ciljanog modela s empirijskim podacima smatrali smo statistički ne-značajan hi-kvadrat test, usporedni indeks slaganja (*Comparative fit index*)  $CFI \geq 0,90$ , Tuckerov i Lewisov indeks, odnosno nenormirani indeks slaganja (*Nonnormed fit index*),  $TLI > 0,90$ , korijen srednjeg kvadrata pogreške procjene (*Root mean square error of approximation*)  $RMSEA \leq 0,08$  uz gornju granicu 90%-tnog intervala pouzdanosti  $RMSEA < 1,00$  te standardizirani ostatak korijena srednjeg kvadrata (*Standardized root mean square residual*)  $SRMR \leq 0,08$ . Hipoteza je testirana binarnom logističkom regresijom i izračunom površine ispod ROC krivulje kao mjere ukupne točnosti predikcije. U eksplorativnoj izradi prediktivnog modela najviših troškova u prvom je koraku učinjena serija bivarijabilnih binarnih logističkih regresija u kojima je zavisna varijabla bio gornji kvartili najviših ukupnih troškova. U drugom koraku u multivarijabilnu analizu uključeni su svi prediktori koji su u

bivarijabilnim analizama bili statistički značajno povezani s kriterijem na razini  $p \leq 0,250$ . Završni model dorađen je na temelju serije testova omjera izglednosti (*Likelihood ratio*) kojima su testirane hipoteze o boljem slaganju modela s ispuštenom svakom pojedinom varijablom u odnosu na nulti model koji je uključivao sve varijable. Odnos broja parametara i slaganja s empirijskim podacima provjeren je i Bayesianским informacijskim kriterijem (BIC). Prepoznavanje segmenata bolesnika s najvišim troškovima zdravstvene zaštite, odnosno izrada prediktivnog algoritma, učinjena je pomoću neparametrijske automatske detekcije interakcija Hi-kvadratom (*Chi-square automatic interaction detection*, CHAID) za predikciju rizika za visoke troškove zdravstvene skrbi određene kao gornji kvartil ukupnih troškova na cijelom uzorku. Za različite završne modele izračunati su relativni rizici za ukupne troškove unutar gornjeg kvartila cijelog uzorka, ukupna točnost, osjetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost, sve s 95%-tnim intervalima pouzdanosti. Kontrola inflacije pogreške tipa I učinjena je Benjamini-Hochbergom metodom uz prihvatljivu stopu lažnih otkrića određenu na  $< 5\%$ . Dvosmjerna razina statističke značajnosti određena je na 5%, a intervali pouzdanosti izračunati su na 95%-tnoj razini. Statistička analiza podataka učinjena je pomoću programa StataCorp. 2019. *Stata Statistical Software: Release 16*. College Station, TX: StataCorp LLC.



## 5. REZULTATI

### 5.1. KARAKTERISTIKE BOLESNIKA I NJEGOVATELJA

U istraživanje je uključeno 240 bolesnika i njihovih negovatelja. Medijan (IKR) dobi bolesnika bio je 74 (68-82) godina, a 186 (77,5%) sudionika bile su žene (Tablica 2). Najčešća dijagnoza bila je nespecifična demencija (MKB-10: F03), a slijedeća po učestalosti Alzheimerova bolest (MKB-10: F00) (Tablica 3). Kod malo manje od polovice bolesnika demencija je prvi put dijagnosticirana prije manje od godinu dana od uključivanja u istraživanje, a medijan (IKR) dobi kod prve dijagnoze demencije bio je 72 (68-80) godina. Svega 14 (5,8%) bolesnika imalo je dijagnosticiranu tešku demenciju, njih 152 (63,3%) imalo je dijagnosticiranu umjerenu demenciju, a 75 (30,8%) blagu. Malo manje od trećine bolesnika bilo je liječeno antidementivima (Tablica 3). Ostale psihijatrijske lijekove, benzodiazepine, antipsihotike, hipnotike i sedative te antidepressive uzimalo je 212 (88,3%) bolesnika. Najčešći psihijatrijski komorbiditeti bili su organski i simptomatski mentalni poremećaji te poremećaji raspoloženja (Tablica 3). Svi bolesnici imali su barem jednu kroničnu bolest. Dvije trećine bolesnika imalo je prepoznatu hipertenziju. Usprkos razmjerno visokoj prosječnoj dobi valja pretpostaviti da je prevalencija hipertenzije još nešto viša. Šećernu bolest imalo je dijagnosticirano 37 (15,4%) bolesnika. Približno pola bolesnika bilo je tjelesno, a više od dvije trećine kognitivno neaktivno. Medijan (IKR) indeksa tjelesne mase (kg/m<sup>2</sup>) iznosio je 27, a nešto više od petine ispitanika su bili aktivni pušači (Tablica 3).

**Tablica 2.** Sociodemografske karakteristike bolesnika pri uključivanju (n = 240)

	Pri uključivanju
Dob (godine), medijan (IKR)	74 (68-82)
Kategorizirana dob (godine)	
<65	25 (10,4)
65-74	102 (42,5)
≥75	113 (47,1)
Spol	
muškarci	54 (22,5)
žene	186 (77,5)
Obrazovanje	
osnovna	102 (42,7)
srednja	107 (44,8)
viša ili fakultet	30 (12,6)
Bračni ili partnerski status	
u braku ili stabilnom partnerstvu	97 (40,4)
ni u braku niti u partnerstvu	143 (59,6)
Broj odraslih članova kućanstva, $\bar{x}$ (SD)	2,6 (1,2)
Kategoriziran broj odraslih članova kućanstva	
žive sami	30 (12,5)
s 1 osobom	98 (40,8)
s 2 osobe	68 (28,3)
s ≥ 3 osobe	44 (18,3)
Djeca mlađa od 18 godina u kućanstvu	31 (12,9)
Posljednje zanimanje	
stručnjaci, službenici, KV radnici	142 (59,2)
NKV radnici, poljoprivrednici, domaćice	98 (40,8)
Mjesečni prihod svih članova kućanstva (kn), medijan (IKR)	7.000 (5.000-10.500)
Mjesečni prihodi po članu kućanstva (kn), medijan (IKR)	2.550 (1.667-3.500)
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ), medijan (IKR)	27 (24-30)
Kategorizirani indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	
normalan (< 25)	85 (35,4)
prekomjeren (25-29.9)	93 (38,8)
pretilost (≥ 30)	62 (25,8)
Pušenje	56 (23,3)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije označeno

Kratice:  $\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija; IKR, interkvartilni raspon

**Tablica 3.** Kliničke karakteristike bolesnika pri uključivanju (n = 240)

	Pri uključivanju
Dijagnoza	
Alzheimerova bolest (F00)	93 (38,8)
vaskularna demencija (F01)	26 (10,8)
demencija u drugim bolestima (F02)	9 (3,8)
nespecificirana demencija (F03)	112 (46,7)
Kategorizirano trajanje demencije	
manje od godinu dana	112 (46,7)
jedna godina	72 (30,0)
dvije ili više godina	56 (23,3)
Dob u vrijeme prve dijagnoze demencije, medijan (IKR)	72 (68; 80)
Hospitalizacija radi demencije tijekom posljednjih 12 mjeseci	28 (11,7)
MMSE, $\bar{x}$ (SD)	18,1 (4,3)
Kategorizirana težina demencije (MMSE)	
blaga (21-30)	74 (30,8)
umjerena (11-20)	152 (63,3)
teška (0-10)	14 (5,8)
Farmakoterapija	
Antidementivi	71 (29,6)
Benzodiazepini	171 (71,3)
Antipsihotici	122 (50,8)
Hipnotici i sedativi	85 (35,4)
Antidepresivi	62 (25,8)
Psihijatrijski komorbiditet	131 (54,6)
Pojedini psihijatrijski komorbiditeti	
ostali organski i simptomatski mentalni poremećaji (F00-F09)	90 (37,5)
poremećaji raspoloženja (F3-F39)	29 (12,1)
mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani upotrebom psihoaktivnih tvari (F10-F19)	14 (5,8)
shizofrenija, poremećaji slični shizofreniji i sumanuta stanja (F20-F29)	12 (5,0)
mentalna retardacija (F70-F79)	6 (2,5)
neurotski i somatoformni poremećaji i poremećaji izazvani stresom (F40-F49)	5 (2,1)
poremećaji ličnosti i poremećaji ponašanja odraslih (F60-F69)	5 (2,1)
bihevioralni sindromi vezani uz fiziološke poremećaje i fizičke čimbenike (F50-F59)	2 (0,8)
namjerno samo ozljeđivanje (X60-X84)	1 (0,4)
Broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu, medijan (IKR)	5,0 (3,0; 8,0)
Pojedina tjelesna stanja i bolesti u statusu ili anamnezi	
hipertenzija	159 (66,3)
zatajivanje srca	50 (20,8)
šećerna bolest	37 (15,4)
ozbiljna trauma glave ili mozga	31 (12,9)
cerebrovaskularni inzult	19 (7,9)
maligna bolest	14 (5,8)
kronična opstruktivna bolest pluća	12 (5,0)
bolest bubrega	12 (5,0)
infarkt miokarda	11 (4,6)
Tjelesna neaktivnost	115 (47,9)
Kognitivna neaktivnost	162 (67,5)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije označeno

Kratice: IKR, interkvartilni raspon;  $\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija

Medijan dobi njegovatelja (IKR) je bio 52 (43-63) godine od čega je najveći broj bilo u dobi između 45 i 54 godine (njih 72 ili 30,1%) te su 138 njegovatelja (59,2%) bile žene (Tablica 4). Vezano uz srodstvo s pacijentom, 52 (ili 21,7%) njegovatelja su bili supružnici / partneri, a 132 djeca (nešto više od polovice svih njegovatelja) – od toga je bilo više kćeri (Tablica 4). Najveći broj njegovatelja je imao završenu srednju stručnu spremu (139 ili 57,9%), od čega je je zaposlenih bilo 158 (65,8%), nezaposlenih 18 (7,5%), a u mirovini 64 (26,7%) (Tablica 4). 140 njegovatelja (ili 58,3%) je živjelo s pacijentom. Više od polovice njegovatelja je uzimalo farmakoterapiju.

**Tablica 4.** Sociodemografske i profesionalne karakteristike njegovatelja pri uključivanju (n = 240)

	Pri uključivanju
Dob (godine), medijan (IKR)	52 (43; 63)
Kategorizirana dob (godine)	
< 45	66 (27,6)
45-54	72 (30,1)
55-64	49 (20,5)
≥ 65	52 (21,8)
Spol	
muškarci	95 (40,8)
žene	138 (59,2)
Srodstvo s pacijentom	
supružnik/partner	52 (21,7)
sin	57 (23,8)
kćer	75 (31,3)
ostali srodnici	27 (11,3)
druge osobe koje nisu u srodstvu	29 (12,1)
Obrazovanje	
osnovna	24 (10,0)
srednja	139 (57,9)
viša ili visoka	77 (32,1)
Bračni status	
u braku ili stabilnom partnerstvu	167 (69,6)
ni u braku niti u partnerstvu	73 (30,4)
Žive s djecom	87 (37,0)
Žive s pacijentom	140 (58,3)
Uzimaju li lijekove	131 (54,8)
Radni status	240 (100,0)
zaposleni	158 (65,8)
nezaposleni ili u mirovini	82 (34,17)

Podaci su prikazani kao broj (postotak) sudionika ako nije drukčije označeno

Kratice: IKR, interkvartilni raspon

## 5.2. NEUROPSIHIJATRIJSKI SIMPTOMI

Najučestaliji neuropsihijatrijski simptomi, prisutni kod više od 40% bolesnika, bili su anksioznost, razdražljivost, apatija/indiferentnost, agitiranost/agresija te poremećaji sna i ponašanja po noći (Tablica 5). Najrjeđi neuropsihijatrijski simptomi, prisutni kod manje od 20% bolesnika, bili su elacija/euforija, aberantno motoričko ponašanje, halucinacije i deluzije (Tablica 5).

**Tablica 5.** Učestalost i težina neuropsihijatrijskih simptoma (n = 240)

	Barem ponekad n (%)	Umnožak učestalosti i težine $\bar{x}$ (SD)
Apatija/indiferentnost	140 (58,3)	2,92 (3,36)
Razdražljivost	150 (62,5)	2,52 (3,08)
Anksioznost	170 (70,8)	2,48 (2,87)
Poremećaji sna i ponašanja po noći	116 (48,3)	1,96 (2,96)
Agitiranost/agresija	118 (49,2)	1,84 (2,57)
Depresija	94 (39,2)	1,63 (2,73)
Poremećaji apetita	56 (23,4)	1,07 (2,51)
Otkočeno ponašanje	62 (25,8)	0,94 (2,28)
Deluzije	44 (18,3)	0,72 (2,11)
Halucinacije	27 (11,3)	0,64 (2,21)
Aberantno motoričko ponašanje	44 (18,4)	0,64 (1,84)
Elacija/euforija	32 (13,3)	0,55 (1,73)

Simptomi su poredani prema umnošku učestalosti i težine

Kratice:  $\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija

Konfirmatorna faktorska analiza umnožaka učestalosti i težine s nulama kao vrijednostima varijabli za simptome koji uopće nisu bili prisutni, ukazala je na nezadovoljavajuću usuglašenost jednodimenzionalnog modela s empirijskim podacima:  $X^2(54) = 404$ ;  $p < 0,001$ ; CFI = 0,64; TLI = 0,56; RMSEA = 0,16 (90% IP 0,15; 0,18); SRMR = 0,011. Hornova

paralelna analiza ukazala je na pet zajedničkih faktora, ali je BIC ukazao na najbolji omjer usuglašenosti s empirijskim podacima i parsimonije, dakle, na manji rizik od pretjeranog slaganja, kod modela s tri zajednička faktora. Štoviše, model s pet (i više) faktora bio je Heywoodov slučaj, vjerojatno uzrokovan izrazito zakrivljenim raspodjelama rezultata pojedinih čestica NPI te postojanja rezultata koji izrazito odstupaju (*outliers*). S obzirom na veličinu uzorka, informacijske kriterije, upotrijebljenu metodu ekstrakcije faktora i interpretabilnost modela, odabran je model s tri faktora, pa nije ni istraživano koje točno Haywoodove anomalije je imao model s pet zajedničkih faktora. Radi specifičnosti konstrukcije NPI, eksplorativnu faktorsku analizu ponovili smo kao svojevrsnu analizu osjetljivosti (*sensitivity analysis*) prvo upotrebom najmanjih reziduala (ekvivalentno metodi neotežanih najmanjih kvadrata) kao metodi ekstrakcije faktora otpornijoj na pozitivno nedefinitne matrice i nepovoljan omjer broja ispitanika i varijabli, a zatim i na matrici polihoričkih korelacija kao metodi otpornijoj na zakrivljenosti raspodjela i postojanje podataka koji izrazito odstupaju (*outliers*). Sve tri metode rezultirale su gotovo jednakim rezultatima. Zato je u daljnjim analizama korišten model s ekstrakcijom zajedničkih faktora metodom glavnih osi (*principal axis*) i promax rotacijom (Tablica 6). Prvi faktor, koji je objašnjavao 59% varijance empirijskih čestica, imenovali smo „Psihoteični simptomi i euforija“. Drugi faktor, koji je objašnjavao 56% varijance čestica NPI, imenovali smo „Agitiranost i razdražljivost“. Treći faktor, koji je objašnjavao 31% izmjerene varijance, imenovali smo „Depresija, anksioznost i apatija“. Suma objašnjenih varijanci bila je veća od 1 (100%) zato jer su nakon promax rotacije faktori bili korelirani.

**Tablica 6.** Matrica obrasca: saturacije pojedinih čestica NPI zajedničkim faktorima; ekstrakcija faktora metodom glavnih osi (*principal axis*); promax rotacija

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Specificitet
Halucinacije	0,90			0,26
Deluzije	0,81			0,38
Elacija/euforija	0,51			0,53
Aberantno motoričko ponašanje	0,35			0,70
Poremećaji sna i ponašanja po noći	0,34			0,78
Otkočeno ponašanje	0,31	0,64		0,32
Agitiranost/agresija		0,73		0,52
Razdražljivost		0,73		0,41
Depresija			0,67	0,52
Anksioznost			0,53	0,52
Apatija/indiferentnost			0,51	0,75
Poremećaji apetiti			0,46	0,79

Prikazane su samo saturacije  $\geq 0,30$ ; saturacije su standardizirani beta koeficijenti svih faktora na svaku česticu



### 5.3. AKTIVNOSTI SVAKODNEVNOG ŽIVOTA

U tablici 7 su prikazani podaci Ljestvice aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADL) gdje su pojedine čestice poredane prema nemogućnosti izvođenja, a viši rezultat predstavlja bolje samostalno funkcioniranje te je tako čitanje i razgovor o pročitanoj knjizi dobio najmanji rezultat (dakle, najslabiju mogućnost samostalnog izvođenja u ADŽ-u), a samostalno oblačenje najviši rezultat. Također su prikazane i podljestvice temeljnih i instrumentalnih aktivnosti te ukupni rezultat ADCS-ADL ljestvice.

**Tablica 7.** Ljestvica aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADL) (n = 240)

	$\bar{x}$ (SD)
Pojedine čestice	
20. čitanje i razgovor o pročitanoj knjizi	0,1 (0,4)
21. pisanje	0,4 (0,7)
22. razonoda, hobi, igra	0,5 (1,1)
8. gledanje TV, biranje programa, razgovor	0,9 (0,9)
16. trgovina, biranje namirnica i plaćanje	1,1 (1,6)
19. govorio o događajima	1,1 (1,0)
11. pronalaženje vlastitih stvari kod kuće	1,4 (1,0)
17. sastanak ili odlazak drugim ljudima	1,5 (1,0)
4. kupanje	1,7 (1,1)
13. napravio kod kuće nešto za jelo	1,7 (1,6)
23. koristio kućanske aparate	1,8 (1,6)
12. uzeo hladni ili napravio topli napitak	1,9 (1,1)
5. održavanje osobne higijene	2,0 (0,9)
18. ostavljen sam	2,0 (1,2)
7. koristio telefon	2,1 (1,2)
10. micanje suđa sa stola nakon jela	2,2 (1,2)
9. sudjelovanje u razgovoru	2,3 (1,0)
15. kretanje izvan kuće	2,3 (1,3)
1. hranjenje	2,5 (0,6)
6a. izbor odjeće koju će obući	2,5 (1,0)
2. hodanje pokretljivost	2,6 (0,7)
3. WC	2,6 (0,9)
14. bacio smeće u posudu u kući	2,6 (0,9)
6b. samostalno oblačenje	3,2 (1,3)
Podljestvice	
Temeljne aktivnosti	17,1 (5,2)
Instrumentalne aktivnosti	26,1 (11,8)
Ukupni rezultat	
Aktivnosti svakodnevnog života (ADCS-ADL)	43,2 (16,0)

Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (standardna devijacija)

Nije potvrđena jednodimenzionalnost ADCS-ADL. Konfirmatorna faktorska analiza ukazala je na nezadovoljavajuću usuglašenost jednodimenzionalnog modela s empirijskim podacima:  $X^2(252) = 1.207$ ;  $p < 0,001$ ; CFI = 0,71; TLI = 0,68; RMSEA = 0,13 (90% IP 0,12; 0,14); SRMR = 0,092. Nije potvrđena ni ciljane dvofaktorska struktura ADCS-ADL koja ADŽ dijeli u temeljne i instrumentalne. Konfirmatorna faktorska analiza ukazala je na nezadovoljavajuću usuglašenost dvofaktorskog modela s empirijskim podacima:  $X^2(251) = 1.046$ ;  $p < 0,001$ ; CFI = 0,76; TLI = 0,73; RMSEA = 0,12 (90% IP 0,11; 0,13); SRMR = 0,093. Pomoću Hornove paralelne analize učinjene za analizu zajedničkih faktora utvrdili smo postojanje pet faktora čestica ADCS-ADL, ali je kriterij najnižeg BIC ukazivao na optimalnu omjer parsimonije i slaganja s empirijskim podacima kod četiri zajednička faktora (Tablica 8). Prvim i drugim faktorom bilo je objašnjeno po 53% varijance, trećim 38%, a četvrtim 27%. Suma objašnjenje varijance veća je od 1 (100%) zato jer su nakon promax rotacije faktori međusobno korelirani. Na temelju saturacija pojedinih čestica ADCS-ADL četirima zajedničkim faktorima, faktore smo imenovali: Instrumentalne ADŽ, Temeljne ADŽ, ADŽ van kuće te Interesi i komunikacija.

**Tablica 8.** Matrica obrasca: saturacije pojedinih čestica ADL zajedničkim faktorima; ekstrakcija faktora metodom glavnih osi (engl. *principal axis*); promax rotacija

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Specificitet
23. koristio kućanske aparate	0,95				0,13
12. uzeo hladni ili napravio topli napitak	0,84				0,22
13. napravio kod kuće nešto za jelo	0,81				0,32
4. kupanje	0,47	0,42			0,36
18. ostavljen sam	0,45		0,40		0,31
16. trgovina, biranje namirnica i plaćanje	0,42		0,39		0,49
10. micanje suđa sa stola nakon jela	0,41	0,43			0,48
7. koristio telefon	0,34				0,53
3. WC		0,77			0,30
6a. izbor odjeće koju će obući		0,75			0,35
6b. samostalno oblačenje		0,75			0,26
2. hodanje, pokretljivost		0,71	0,35		0,24
5. održavanje osobne higijene		0,55			0,33
11. pronalaženje vlastitih stvari kod kuće		0,50		0,40	0,57
14. bacio smeće u posudu u kući		0,45	0,47		0,57
1. hranjenje		0,31			0,59
15. kretanje izvan kuće			0,63		0,29
17. sastanak ili odlazak drugim ljudima			0,58		0,48
9. sudjelovanje u razgovoru			0,33		0,68
22. razonoda, hobi, igra			0,30	0,45	0,70
8. gledanje TV, biranje programa, razgovor				0,69	0,49
19. govorio o događajima				0,66	0,39
20. čitanje i razgovor o pročitanom				0,57	0,70
21. pisanje				0,41	0,67

Prikazane su samo saturacije  $\geq 0,30$ ; saturacije su standardizirani beta koeficijenti svih faktora na svaku česticu

#### 5.4. TROŠKOVI LIJEČENJA I SKRBI

Ukupni godišnji troškovi na razini populacije (N = 83.429 bolesnika) (12) procijenjeni su na 4,46 milijardi kuna od čega su oko 70% činili troškovi neformalne skrbi (Tablica 9). Neformalni troškovi bili su statistički značajno viši od formalnih (Wilcoxonov test ekvivalentnih parova, Z = -10,45; p < 0,001; SLO < 5%).

**Tablica 9.** Troškovi liječenja, skrbi i njege pri uključivanju (HRK/EUR) (n = 240)

	Medijan	(IKR)	(95% IP)
U kunama			
Mjesečni troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	1.197	(949-1.508)	(1.109; 1.286)
neformalna njega	3.038	(1.418-7.225)	(2.510; 3.567)
udio troškova neformalne skrbi			
$\bar{x}$ (SD)	67%	(22,6%)	(64,0%; 69,8%)
medijan (IKR)	71%	(51%-86%)	(67%; 75%)
ukupni troškovi	4.454	(2.681-8.783)	(3.695; 5.214))
Godišnji troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	14.373	(11.383-18.010)	(13.309; 15.437)
neformalna njega	36.461	(17.015-86.696)	(30.119; 42.803)
ukupni troškovi	53.451	(32.169-105.401)	(44.336; 62.566)
Godišnji troškovi na populacijskoj razini*			
formalna njega	1,20	(0,95-1,50)	(1,11; 1,29)
neformalna njega	3,04	(1,42-7,23)	(2,51; 3,57)
ukupni troškovi	4,46	(2,68-8,79)	(3,70; 5,22)
U EUR†			
Mjesečni troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	159	(126-201)	(148; 171)
neformalna njega	404	(189-962)	(334; 475)
ukupni troškovi	593	(357-1.169)	(492; 694)
Godišnji troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	1.913	(1.515-2.397)	(1.772; 2.055)
neformalna njega	4.853	(2.265-11.540)	(4.009; 5.697)
ukupni troškovi	7.115	(4.282-14.030)	(5.902; 8.328)
Godišnji troškovi na populacijskoj razini*			
formalna njega	160	(126-200)	(148; 171)
neformalna njega	405	(189-963)	(334; 475)
ukupni troškovi	594	(357-1.171)	(492; 695)

Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije označeno. Kratice: IKR, interkvartilni raspon;  $\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija. \* Godišnji troškovi na populacijskoj razini izračunati su za procjenu ukupne veličine populacije osoba s dijagnosticiranom demencijom 83.429 (12) te izraženi u milijardama kuna, odnosno milijunima EUR

† Troškovi su iz kuna preračunati u EUR prema srednjem tečaju Hrvatske narodne banke na dan 21.7.2022. godine, 1 kuna = 7,512612 EUR

## 5.5. PREDIKCIJA GORNJEG KVARTILA UKUPNIH TROŠKOVA ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Gornji kvartil ukupnih troškova liječenja i njege bolesnika s demencijom počinjao je kod mjesečnih troškova od 8.783 kn (1.169 EUR). U tom gornjem kvartilu bilo je 60 bolesnika. Kod njih 180 (75%) troškovi liječenja i skrbi bili su niži. Bivarijabilnom binarnom logističkom regresijskom analizom utvrđena je statistički značajna inverzna povezanost ukupnog rezultata ADCS-ADL s gornjim kvartilom najviših troškova (OI = 0,92; 95% IP 0,90; 0,94;  $p < 0,001$ ; SLO < 5%) (Tablica 10). Dakle, s jednim bodom više na ADCS-ADL izgledi za ukupne troškove u gornjem kvartilu smanjivali su se za 8% (95% IP 10%; 6%). Ukupna točnost predikcije gornjeg kvartila najviših troškova rezultatom ADCS-ADL iznosila je 0,84 (95% IP 0,79; 0,85) (Slika 2). Nakon što su u multivarijabilnu logističku regresiju simultano uključena sva četiri zajednička faktora ADCS-ADL, statistički su značajno s gornjim kvartilom najviših troškova ostali povezani faktor instrumentalnih ADŽ (OI = 0,31; 95% IP 0,16; 0,62;  $p = 0,001$ ; SLO < 5%) i faktor ADŽ van kuće (OI = 0,56; 95% IP 0,32; 0,97);  $p = 0,040$ ; SLO < 5%. Nakon prilagodbe za 30 kovarijata zajednički faktor instrumentalnih ADŽ ostao je i dalje statistički značajno povezan s najvišim kvartilom ukupnih troškova te se učinak te varijable čak nešto i povećao na razini ovog uzorka. Zajednički faktor Interesa koji je u bivarijabilnoj analizi imao malen, statistički ne-značajan i inverzni učinak, nakon prilagodbe za 30 planiranih mogućih zbunjujućih varijabli, promijenio je smjer i nekoliko puta veličinu učinka te postao statistički značajan prediktor (OI = 4,42 (95% IP 1,84; 10,59);  $p = 0,001$ ; SLO < 5%) (Tablica 10).

**Tablica 10.** Analize povezanosti različitih indikatora ADŽ s gornjim kvartilom najviših troškova skrbi i liječenja demencije (n = 240)

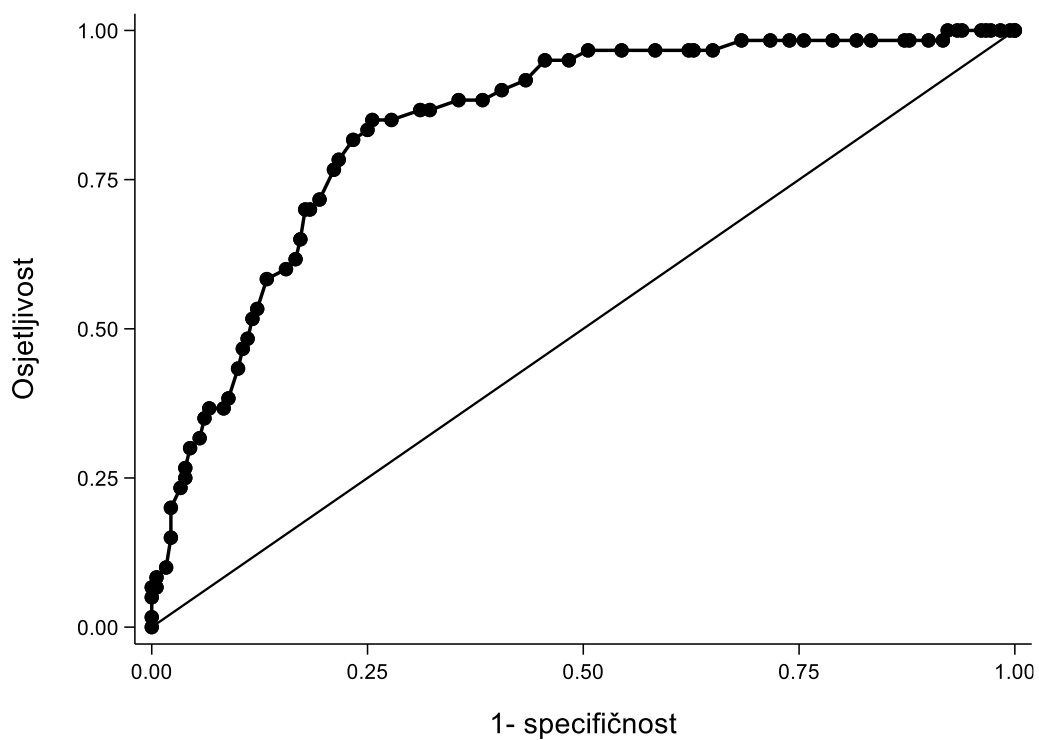
	OI	(95% IP)	p	ROC
Bivarijabilne analize				
Ukupni rezultat ADCS-ADL	0,92	(0,90; 0,94)	< 0,001*	0,84
Standardni dvodimenzionalni model				
Temeljne ADŽ	0,83	(0,79; 0,88)	< 0,001*	0,81
Instrumentalne ADŽ	0,88	(0,85; 0,91)	< 0,001*	0,84
Četverofaktorski model ADŽ				
Temeljne ADŽ	0,33	(0,24; 0,48)	< 0,001*	0,79
Instrumentalne ADŽ	0,18	(0,10; 0,33)	< 0,001*	0,84
ADŽ van kuće	0,26	(0,18; 0,43)	< 0,001*	0,79
Interesi i komunikacija	0,71	(0,48; 1,05)	0,082	0,61
Multivarijabilna analiza 1†				
Temeljne ADŽ	0,67	(0,42; 1,05)	0,082	0,86
Instrumentalne ADŽ	0,31	(0,16; 0,62)	0,001*	
ADŽ van kuće	0,56	(0,32; 0,97)	0,040	
Interesi i komunikacija	1,40	(0,86; 2,28)	0,170	
Multivarijabilna analiza 2‡				
Temeljne ADŽ	0,58	(0,26; 1,31)	0,193	0,93
Instrumentalne ADŽ	0,23	(0,09; 0,58)	0,002*	
ADŽ van kuće	0,35	(0,12; 1,02)	0,054	
Interesi i komunikacija	4,42	(1,84; 10,59)	0,001*	

Kratice: ADŽ, Aktivnosti svakodnevnog života mjerene pomoću ADCS-ADL; OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost izračunata multivarijabilnom binarnom logističkom regresijom; ROC, površina ispod ROC krivulje; ukupna točnost predikcije klasifikacije u 75. centi najviših troškova

\* SLO < 5%

† U prvu multivarijabilnu analizu simultano su uvedena sva četiri zajednička faktora ADCS-ADL

‡ Druga multivarijabilna analiza bila je prilagođena za učinke dobi, spola, obrazovanja bolesnika, bračni status, broj odraslih članova kućanstva, posljednje zanimanje, prihode po članu kućanstva, indeks tjelesne mase, pušenje, specifičnu dijagnozu, trajanje i težinu demencije, učestalost i težinu tri dimenzije neuropsihijatrijskih simptoma, dob prve dijagnoze demencije, postojanje psihijatrijskih komorbiditeta, broj kroničnih tjelesnih komorbiditeta, liječenje antidementivima, benzodiazepinima, antipsihoticima, hipnoticima i sedativima, antidepresivima, dob i spol njegovatelja, srodstvo s bolesnikom, obrazovanje, radni i bračni status njegovatelja te zajednički život s bolesnikom



**Slika 2.** Krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (*Receiver operating characteristics, ROC*) predikcije gornjeg kvartila najviših ukupnih troškova liječenja i njege na temelju ukupnog rezultata ADCS-ADL (n = 240)

### 5.5.1. *Pet fokalnih prediktora*

Multivarijabilni prediktivni model u koji su bili uključeni ukupni rezultat ADCS-ADL, te sedam fokalnih prediktora hipoteze ovog istraživanja: postojanje šećerne bolesti, hipertenzije, pretilosti, depresije, tjelesna i kognitivna neaktivnost te pušenje, nije statistički značajno bolje predviđao gornji kvartil najvećih troškova zdravstvene zaštite od modela koji je sadržavao samo ukupni rezultat ADCS-ADL (test omjera izglednosti,  $X^2(7) = 9,87$ ;  $p = 0,196$ ). Informacijski kriteriji također su ukazivali na veću kvalitetu modela sa samo rezultatom ADCS-ADL (model samo s ADCS-ADL: log izglednosti -135;  $ss = 2$ ;  $AIC = 203$ ;  $BIC = 211$ ; model sa svim varijablama: log izglednosti -135;  $ss = 9$ ;  $AIC = 135$ ;  $BIC = 208$ ). Dakle, nismo potvrdili hipotezu ovog istraživanja prema kojoj multivarijabilni model koji uključuje glavne učinke dijabetesa, hipertenzije, pretilosti, depresije, tjelesne i kognitivne neaktivnosti, pušenja i rezultat ljestvice ADCS-ADL ima veću prediktivnu valjanost za najviše troškove skrbi i liječenja demencije nego sama ljestvica ADCS-ADL. U modelu s uključenim svim varijablama, osim ukupnog rezultata ADCS-ADL statistički je značajno s najvišim kvartilom ukupnih troškova bilo povezano postojanje šećerne bolesti (OI 3,96 (95% IP 1,52; 10,32;  $p = 0,005$ ;  $SLO < 5\%$ ) (Tablica 11).



**Tablica 11.** Multivarijabilni model za predikciju gornjeg kvartila najviših troškova skrbi i liječenja demencije (n = 240)

	OI	(95% IP)	p
<b>Bivarijabilne analize</b>			
ADŽ	0,92	(0,90; 0,94)	< 0,001*
Šećerna bolest	2,39	(1,15; 4,99)	0,020*
Hipertenzija	1,55	(0,81; 2,97)	0,182
Pretilost	0,49	(0,23; 1,04)	0,065
Depresija	0,46	(0,18; 1,16)	0,099
Tjelesna neaktivnost	2,54	(1,38; 4,66)	0,003*
Kognitivna neaktivnost	1,81	(0,93; 3,55)	0,083
Pušenje	0,78	(0,38; 1,58)	0,482
<b>Multivarijabilna analiza</b>			
ADŽ	0,92	(0,89; 0,94)	< 0,001*
Šećerna bolest	3,96	(1,52; 10,32)	0,005*
Hipertenzija	0,80	(0,35; 1,84)	0,604
Pretilost	0,81	(0,30; 2,18)	0,680
Depresija	0,60	(0,21; 1,72)	0,339
Tjelesna neaktivnost	1,32	(0,62; 2,80)	0,466
Kognitivna neaktivnost	0,94	(0,41; 2,18)	0,889
Pušenje	1,21	(0,49; 3,00)	0,676

Kratice: ADŽ, Aktivnosti svakodnevnog života mjerene pomoću ADCS-ADL; OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost izračunata multivarijabilnom binarnom logističkom regresijom

\* SLO < 5%

## 5.6. EKSPLOLATIVNA IZRADA PREDIKTIVNOG MODELA NAJVIŠIH TROŠKOVA

### 5.6.1. Bivarijabilne analize

U bivarijabilnim binarnim logističkim regresijama gornjeg kvartila najviših troškova u cijelom uzorku, prediktori sa statističkom značajnošću povezanosti s kriterijem  $p \leq 0,250$  bili su: dob, bračni ili partnerski status, broj odraslih članova kućanstva, mjesečni prihodi svih članova kućanstva, prihodi po članu kućanstva, tjelesna i kognitivna neaktivnost (Tablica 12), dijagnoza, trajanje demencije, dob u vrijeme prve dijagnoze demencije, hospitalizacija radi demencije tijekom posljednjih 12 mjeseci, broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu s demencijom, šećerna bolest, hipertenzija, veliki depresivni poremećaj, ukupni rezultat MMSE, liječenje benzodiazepinima, antipsihoticima, antidepresivima, sva tri zajednička faktora neuropsihijatrijskih simptoma (Tablica 13), spol njegovatelja, srodstvo ili partnerstvo njegovatelja s bolesnikom, njegovateljevo obrazovanje, bračni status, život s pacijentom u zajedničkom kućanstvu te njegovateljevo uzimanje lijekova (Tablica 14).

**Tablica 12.** Prevalencija ukupnih troškova iz gornjeg kvartila cijelog uzorka i povezanost sociodemografskih karakteristika i karakteristika životnog stila bolesnika s najvišim ukupnim troškovima (n = 240)

	25% najviših troškova	OI	(95% IP)	p
Dob (godine)	-	1,04	(1,01; 1,08)	0,018*
Spol				
muškarci	14 (25,9)	1		
žene	46 (24,7)	0,94	(0,47; 1,88)	0,858
Obrazovanje				
osnovna	29 (28,4)	1		
srednja	24 (22,4)	0,73	(0,39; 1,36)	0,320
viša ili fakultet	7 (23,3)	0,77	(0,30; 1,98)	0,582
Bračni ili partnerski status				
u braku ili stabilnom partnerstvu	18 (18,6)	1		
ni u braku niti u partnerstvu	42 (29,4)	1,83	(0,98; 3,41)	0,060*
Broj odraslih članova kućanstva	-	1,46	(1,14; 1,87)	0,003*
Djeca mlađa od 18 godina u kućanstvu				
ne	51 (24,4)	1		
da	9 (29,0)	1,27	(0,55; 2,93)	0,579
Posljednje zanimanje				
stručnjaci, službenici, KV radnici	33 (23,2)	1		
NKV radnici, poljoprivrednici, domaćice	27 (27,6)	1,26	(0,70; 2,27)	0,449
Mjesečni prihod svih članova kućanstva	-	1,00	(1,00; 1,00)	0,187*
Prihod po članu kućanstva	-	1,00	(1,00; 1,00)	0,207*
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	-	0,97	(0,91; 1,03)	0,311
Pušenje				
ne	48 (26,1)	1		
da	12 (21,4)	0,77	0,38; 1,58	0,482
Tjelesna neaktivnost				
ne	21 (16,8)	1		
da	39 (33,9)	2,54	(1,38; 4,66)	0,003*
Kognitivna neaktivnost				
ne	14 (17,9)	1		
da	46 (28,4)	1,81	(0,93; 3,55)	0,083*

Podaci su prikazani kao broj (postotak) bolesnika unutar svake kategorije ako nije drukčije označeno

Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

\* Varijable uključene u multivarijabilni model

**Tablica 13.** Prevalencija ukupnih troškova iz gornjeg kvartila cijelog uzorka i povezanost kliničkih karakteristika bolesnika s najvišim ukupnim troškovima (n = 240)

	25% najviših troškova	OI	(95% IP)	p
Dijagnoza				
ostalo	31 (21.1)	1		
Alzheimerova bolest	29 (31.2)	1,70	(0,94; 3,06)	0,080*
Trajanje demencije	-	1,46	(1,19; 1,78)	< 0,001*
Dob u vrijeme prve dijagnoze demencije	-	1,03	(1,00; 1,07)	0,076*
Hospitalizacija radi demencije tijekom posljednjih 12 mjeseci				
ne	44 (20.9)	1		
da	15 (53.6)	4,38	(1,94; 9,88)	< 0,001*
Broj psihijatrijskih komorbiditeta	-	1,01	(0,69; 1,47)	0,962
Broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu	-	1,12	(1,02; 1,23)	0,023*
Šećerna bolest				
ne	45 (22,2)	1		
da	15 (40,5)	2,39	(1,15; 4,99)	0,020*
Hipertenzija				
ne	16 (19,8)	1		
da	44 (27,7)	1,55	(0,81; 2,97)	0,182*
Veliki depresivni poremećaj				
ne	54 (27,1)	1		
da	6 (14,6)	0,46	(0,18; 1,16)	0,099*
MMSE	-	0,78	(0,71; 0,84)	< 0,001*
Farmakoterapija				
Antidementivi				
ne	39 (23.1)	1		
da	21 (29.6)	1,40	(0,75; 2,61)	0,290
Benzodiazepini				
ne	11 (15.9)	1		
da	49 (28.7)	2,12	(1,03; 4,37)	0,042*
Antipsihotici				
ne	23 (19.5)	1		
da	37 (30.3)	1,88	(0,99; 3,27)	0,054*
Hipnotici i sedativi				
ne	40 (25.8)	1		
da	20 (23.5)	0,88	(0,48; 1,64)	0,697
Antidepresivi				
ne	48 (27.0)	1		
da	12 (19.4)	0,65	(0,32; 1,32)	0,235*
Neuropsihijatrijski simptomi				
Psihoteični simptomi i euforija	-	1,64	(1,19; 2,25)	0,002*
Agitiranost i razdražljivost	-	1,89	(1,37; 2,61)	< 0,001*
Depresija, anksioznost i apatija	-	1,74	(1,24; 2,44)	0,001*

Podaci su prikazani kao broj (postotak) bolesnika unutar svake kategorije ako nije drukčije označeno  
 Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

\* Varijable uključene u multivarijabilni model

**Tablica 14.** Prevalencija ukupnih troškova iz gornjeg kvartila cijelog uzorka i povezanost karakteristika njegovatelja s najvišim ukupnim troškovima (n = 240)

	25% najviših troškova	OI	(95% IP)	p
Dob (godine)	50 (41; 61)	0,99	(0,97; 1,01)	0,333
Spol				
muškarci	18 (18.9)	1		
žene	40 (29.0)	1,75	(0,93; 3,28)	0,084*
Srodstvo ili partnerstvo s pacijentom				
da	45 (21,3)	1		
ne	15 (51,7)	3,95	(1,78; 8,79)	0,001*
Obrazovanje				
osnovna	3 (12.5)	1		
srednja	43 (30.9)	3,14	(0,89; 11,08)	0,076*
viša ili visoka	14 (18.2)	1,56	(0,41; 5,95)	0,518
Bračni status				
u braku ili stabilnom partnerstvu	38 (22.8)	1		
ni u braku niti u partnerstvu	22 (30.1)	1,46	(0,79; 2,71)	0,226*
Žive s djecom				
ne	39 (26.4)	1		
da	18 (20.7)	0,73	(0,39; 1,38)	0,329
Žive s pacijentom				
ne	17 (17.0)	1		
da	43 (30.7)	2,16	(1,15; 4,08)	0,017*
Uzimaju li lijekove				
ne	31 (28.7)	1		
da	29 (22.1)	0,71	(0,39; 1,27)	0,245*
Radni status				
zaposleni	42 (26.6)	1		
nezaposleni ili u mirovini	18 (22.0)	0,78	(0,41; 1,46)	0,433

Podaci su prikazani kao broj (postotak) bolesnika unutar svake kategorije ako nije drukčije označeno

Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata bivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

\* Varijable uključene u multivarijabilni model

### 5.6.2. Multivarijabilna analiza

U multivarijabilnoj analizi u koju su simultano uvedene sve varijable koje su se u bivarijabilnim analizama pokazale statistički značajno povezane s kriterijem na razini  $p \leq 0,250$ , devet je varijabli bilo statistički značajne prediktivne vrijednosti: dob, kognitivna neaktivnost, dob u vrijeme prve epizode demencije, broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu, šećerna bolest te sva četiri zajednička faktora ADŽ mjenjenih pomoću ADCS-ADL (Tablica 15).

**Tablica 15.** Multivarijabilna analiza povezanosti karakteristika bolesnika i njegovatelja s najvišim ukupnim troškovima (n = 240)

	OI	(95% IP)	p
<b>Sociodemografske karakteristike bolesnika</b>			
Dob (godine)	80,88	(3,05; 2145,13)	0,009*
Bračni ili partnerski status (samci)	1,09	(0,22; 5,45)	0,920
Broj odraslih članova kućanstva	1,38	(0,49; 3,92)	0,547
Mjesečni prihod svih članova kućanstva	1,00	(1,00; 1,00)	0,941
Prihod po članu kućanstva	1,00	(1,00; 1,00)	0,931
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	1,08	(0,93; 1,25)	0,302
Tjelesna neaktivnost (da)	1,04	(0,28; 3,92)	0,953
Kognitivna neaktivnost (da)	0,10	(0,01; 0,77)	0,021*
<b>Kliničke karakteristike bolesnika</b>			
Dijagnoza (Alzheimerova bolest)	0,76	(0,22; 2,59)	0,663
Trajanje demencije	0,02	(0,00; 0,52)	0,019*
Dob u vrijeme prve dijagnoze demencije	0,01	(0,00; 0,30)	0,009*
Hospitalizacija radi demencije tijekom posljednjih 12 mjeseci (da)	1,75	(0,27; 11,36)	0,558
Broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu	0,77	(0,58; 1,00)	0,053
Šećerna bolest	16,96	(2,27; 126,69)	0,006*
Hipertenzija	2,30	(0,44; 12,00)	0,323
Veliki depresivni poremećaj	0,21	(0,03; 1,61)	0,134
MMSE	0,87	(0,72; 1,05)	0,153
Benzodiazepini	3,47	(0,78; 15,50)	0,103
Antipsihotici	1,54	(0,42; 5,68)	0,519
Antidepresivi	2,80	(0,36; 21,65)	0,323
<b>Neuropsihijatrijski simptomi</b>			
Psihotični simptomi i euforija	1,09	(0,48; 2,45)	0,839
Agitiranost i razdražljivost	0,78	(0,33; 1,87)	0,584
Depresija, anksioznost i apatija	0,82	(0,34; 1,95)	0,649
<b>Aktivnosti svakodnevnog života</b>			
Temeljne	0,44	(0,20; 0,98)	0,044*
Instrumentalne	0,20	(0,07; 0,60)	0,004*
Van kuće	0,32	(0,13; 0,80)	0,014*
Interesi i komunikacija	3,79	(1,65; 8,70)	0,002*
<b>Karakteristike njegovatelja</b>			
Spol (žene)	1,43	(0,42; 4,87)	0,564
Obrazovanje			
osnovna	1		
srednja	5,18	(0,34; 78,10)	0,235
viša ili visoka	2,07	(0,11; 39,50)	0,630
Bračni ili partnerski status (samci)	0,69	(0,17; 2,77)	0,604
Žive s pacijentom	2,36	(0,55; 10,15)	0,249
Uzimaju lijekove	0,51	(0,14; 1,80)	0,292

Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

\* Stopa lažnih otkrića < 5%

### 5.6.3. Završni prediktivni model

U prvu verziju završnog prediktivnog modela uključene su sve varijable koje su prethodnom, multivarijabilnom modelu bile statistički značajno povezane s gornjim kvartilom ukupnih troškova zdravstvene zaštite (Tablica 16). U toj verziji kognitivna neaktivnost i trajanje demencije nisu više bile statistički značajne. Serijom testova omjera izglednosti (*Likelihood ratio*) testirali smo hipoteze o boljem slaganju modela s ispuštenom svakom pojedinom varijablom u odnosu na nulti model koji je uključivao sve varijable. Test omjera izglednosti nije bio statistički značajan kod kognitivne neaktivnosti i kod trajanja demencije. To ukazuje da ispuštanje te dvije varijable nema za posljedicu statistički značajno pogoršanje prediktivnog modela. Bayesijanski informacijski kriterij također je ukazao na najbolji omjer prediktivne valjanosti i parsimoničnosti kod modela u kojima su kognitivna neaktivnost i trajanje demencije bile ispuštene.

**Tablica 16.** Analiza završnog prediktivnog modela (n = 240)

	OI	(95% IP)	p	X <sup>2</sup>	p <sub>2</sub>
<b>Sociodemografske karakteristike bolesnika</b>					
Dob (godine)	10,35	(1,14; 94,03)	0,038*	5,05	0,025
Kognitivna neaktivnost (da)	0,61	(0,21; 1,72)	0,345	0,89	0,345
<b>Kliničke karakteristike bolesnika</b>					
Trajanje demencije	0,15	(0,02; 1,29)	0,083	3,33	0,068
Dob u vrijeme prve dijagnoze demencije	0,09	(0,01; 0,81)	0,032*	5,49	0,019
Broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu	0,81	(0,68; 0,97)	0,020*	5,97	0,015
Šećerna bolest	13,35	(3,45; 51,75)	< 0,001*	15,63	< 0,001
<b>Aktivnosti svakodnevnog života</b>					
Temeljne	0,44	(0,25; 0,79)	< 0,001*	8,23	0,004
Instrumentalne	0,19	(0,08; 0,44)	< 0,001*	20,33	< 0,001
Van kuće	0,44	(0,24; 0,81)	0,008*	7,12	0,008
Interesi i komunikacija	2,69	(1,43; 5,06)	0,002*	10,35	0,001

Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom; X<sup>2</sup>, Hi-kvadrat testa omjera izglednosti (*Likelihood ratio test*) razlike između nultog modela koji uključuje sve varijable i modela u kojem je ispuštena varijabla iz tog retka; stupnjevi slobode su uvijek 1; p<sub>2</sub>, statistička značajnost testa omjera izglednosti



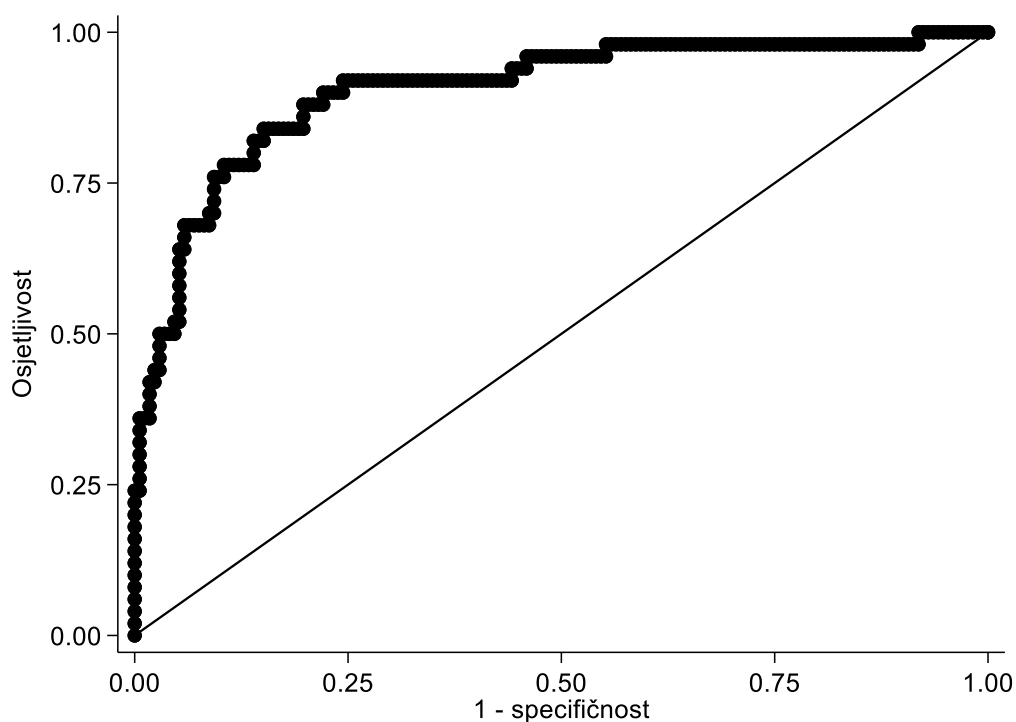
Završni model uključivao je osam varijabli (Tablica 17). Ukupna točnost u predikciji gornjeg kvartila ukupnih troškova zdravstvene skrbi na temelju završnog prediktivnog modela, odnosno površina ispod ROC krivulje, iznosila je 90% (Slika 3).

**Tablica 17.** Završni prediktivni model (n = 240)

	OI	(95% IP)	p
<b>Sociodemografske karakteristike bolesnika</b>			
Dob (godine)	1,51	(1,13; 2,03)	0,006*
<b>Kliničke karakteristike bolesnika</b>			
Dob u vrijeme prve dijagnoze demencije	0,60	(0,44; 0,83)	0,002*
Broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu	0,82	(0,68; 0,97)	0,022*
Šćerna bolest	9,19	(2,62; 32,26)	0,001*
<b>Aktivnosti svakodnevnog života</b>			
Temeljne	0,46	(0,26; 0,81)	0,007*
Instrumentalne	0,20	(0,08; 0,46)	< 0,001*
Van kuće	0,46	(0,25; 0,83)	0,010*
Interesi i komunikacija	2,73	(0,90; 15431)	0,002

Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

\* Stopa lažnih otkrića < 5%



**Slika 3.** Krivulja odnosa specifičnosti i osjetljivosti klasifikatora (*Receiver operating characteristics, ROC*) predikcije gornjeg kvartila najviših ukupnih troškova liječenja i njege na temelju završnog prediktivnog modela (n = 240)

## 5.7. PREDIKTIVNI ALGORITAM

Prepoznavanje segmenata bolesnika s najvišim troškovima zdravstvene zaštite, odnosno izrada prediktivnog algoritma, učinjena je pomoću neparametrijske automatske detekcije interakcija Hi-kvadratom (*Chi-square automatic interaction detection*, CHAID) za predikciju rizika za visoke troškove zdravstvene skrbi određene kao gornji kvartil ukupnih troškova na cijelom uzorku (Slika 4). Nulti čvor predstavlja broj i postotak bolesnika s ukupnim troškovima unutar najvišeg kvartila. Prva varijabla koja u najvećoj mjeri razlikuje bolesnike prema opisanom kriteriju bio je zajednički faktor instrumentalnih ADŽ. Bolesnici s faktorskim bodovima  $\leq -0,87$ , u 46/84 (54,8%) (Čvor 1; Slika 4) slučajeva imali su ukupne troškove u najvišem kvartilu cijelog uzorka. Bolesnici s faktorskim bodovima između  $-0,87$  i  $0,46$  (Čvor 2; Slika 4) imali su manje od prosjeka, odnosno u 11/67 (16,4%) slučajeva ukupne troškove zdravstvene zaštite i skrbi u gornjem kvartilu, a bolesnici s faktorskim bodovima instrumentalnih ADŽ većima od  $0,46$ , u svega su 3/89 (3,4%) (Čvor 3; Slika 4) slučajeva imali toliko visoke ukupne troškove zdravstvene zaštite.

Najveći udio bolesnika s ukupnim troškovima u gornjem kvartilu cijelog uzorka imali su bolesnici klasificirani u čvoru 11 (11/11 (100%)) te u čvoru 4 (11/13 (84,6%)). Bolesnici u čvoru 4 imali su faktorske bodove instrumentalnih ADŽ  $\leq -0,87$ , a dob u vrijeme prve dijagnoze demencije  $\leq 68$  godina. Medijan (IKR) njihovih ukupnih troškova iznosio je 10.903 (8.872-20.929) kuna. Bolesnici u čvoru 11 imali su faktorske bodove instrumentalnih ADŽ  $\leq -1,13$ , dob u vrijeme prve dijagnoze demencije  $> 68$  godina te između četiri i devet dijagnosticiranih kroničnih tjelesnih bolesti. Medijan (IKR) njihovih ukupnih troškova iznosio je 15.071 (12.754-20.346) kuna.

Na temelju udjela bolesnika u gornjem kvartilu najviših troškova u cijelom uzorku, bolesnici su klasificirani u tri veće skupine: 144 (60%) u skupinu niskog rizika za najviše troškove (čvorovi 3 i 7; Slika 4), 72 (30%) u skupinu umjereno povišenog rizika (čvorovi 6, 8, 10 i 12) te 24 (10%) u skupinu izrazito povišenog rizika (čvorovi 4 i 11). Osim udjela bolesnika u gornjem kvartilu najviših troškova u cijelom uzorku, tri skupine su se statistički značajno razlikovale prema udjelu troškova neformalne skrbi u ukupnim troškovima ( $p < 0,001$ ; SLO  $< 5\%$  u sva tri slučaja) (Tablica 18).

U skupini koja je na temelju prediktivnog algoritma klasificirana u izrazito visok rizik za najviše troškove, relativni rizik za ukupne troškove unutar gornjeg kvartila cijelog uzorka bio je  $RR = 5,21$  (95% IP 3,71; 5,86) u odnosu na bolesnike s umjereno povišenim i niskim rizikom za najviše troškove, ukupna točnost predikcije bila je 83% (95% IP 80%; 85%), osjetljivost 0,37 (0,29; 0,39), specifičnost 0,99 (0,96; 1,00), pozitivna prediktivna vrijednost 0,92 (0,73; 0,99), negativna prediktivna vrijednost 0,82 (0,80; 83).

U skupini koja je na temelju prediktivnog algoritma klasificirana u umjereno povišen ili izrazito visok rizik za najviše troškove, relativni rizik za ukupne troškove unutar gornjeg kvartila cijelog uzorka bio je  $RR = 8,50$  (95% IP 4,39; 17,73) u odnosu na bolesnike s umjereno povišenim i niskim rizikom za najviše troškove, ukupna točnost predikcije bila je 78% (95% IP 72%; 81%), osjetljivost 0,85 (0,75; 0,92), specifičnost 0,75 (0,72; 0,77), pozitivna prediktivna vrijednost 0,53 (0,47; 0,58), negativna prediktivna vrijednost 0,94 (0,89; 97).

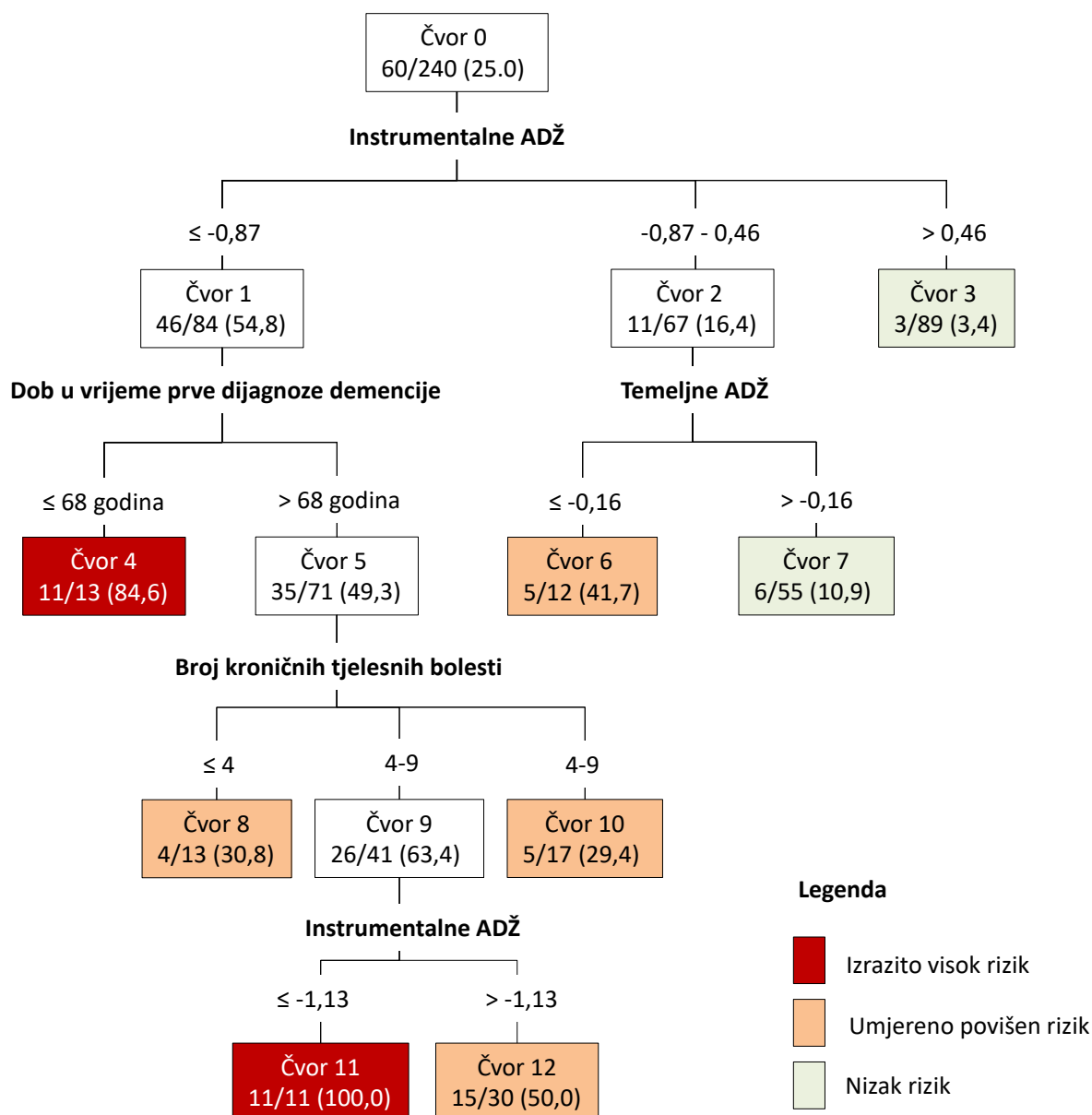
**Tablica 18.** Troškovi liječenja, skrbi i njege pri uključivanju (HRK/EUR) (n = 240)

	Izrazito visok rizik (n = 24 (10%))	Umjereno povišen rizik (n = 72 (30%))	Nizak rizik (n = 144 (60%))
U kunama			
Mjesečni troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	1.219 (971-1.636)	1.042 (657-1496)	1.236 (971-1497)
neformalna njega	11.782 (8.575-18.636)	6.009 (3.275-10.871)	2.206 (1.080-3.376)
udio troškova neformalne skrbi			
$\bar{x}$ (SD)	88% (11%)	78% (16%)	58% (22%)
medijan (IKR)	90% (86%-95%)	85% (68%-92%)	61% (44%-76%)
ukupni troškovi	13.150 (10.721-20.638)	7.378 (4.341-12.914)	3.283 (2.143-5.224)
Godišnji troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	14.627 (11.649-19.637)	12.503 (7.884-17.949)	14.836 (11.649-17.958)
neformalna njega	141.387 (102.900-223.626)	72.111 (39.297-130.449)	24.307 (12.964-40.512)
ukupni troškovi	157.804 (128.653-247.652)	88.539 (52.095-154.974)	39.395 (25.715-62.693)
U EUR†			
Mjesečni troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	162 (129-218)	139 (87-199)	165 (129-199)
neformalna njega	1.568 (1.141-2.481)	800 (436-1.447)	270 (144-449)
ukupni troškovi	1.750 (1.427-2.747)	982 (578-1.719)	437 (285-695)
Godišnji troškovi po jednom bolesniku			
formalna njega	1.947 (1.551-2.614)	1.664 (1.049-2.389)	1.975 (1.551-2.390)
neformalna njega	18.820 (13.697-29.767)	9.599 (5.231-17.364)	3.236 (1.726-5.393)
ukupni troškovi	21.005 (17.125-32.965)	11.785 (6.934-20.628)	5.244 (3.423-8.345)

Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije označeno

Kratice: IKR, interkvartilni raspon;  $\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija

† Troškovi su iz kuna preračunati u EUR prema srednjem tečaju Hrvatske narodne banke na dan 21.7.2022. godine, 1 kuna = 7,512612 EUR



**Slika 4.** Stablo odlučivanja učinjeno pomoću neparametrijske automatske detekcije interakcija Hi-kvadratom (*Chi-square automatic interaction detection, CHAID*) za predikciju rizika za visoke troškove zdravstvene skrbi određene kao gornji kvartil ukupnih troškova na cijelom uzorku; završni čvorovi su obojani prema riziku za visoke troškove; svaki čvor opisan je broj bolesnika s ukupnim troškovima u gornjem kvartilu ukupnih troškova na cijelom uzorku, ukupnim brojem bolesnika u pojedinom čvoru te u zagradi postotkom bolesnika s ukupnim troškovima u gornjem kvartilu ukupnih troškova na cijelom uzorku, dakle, ukupnim troškovima  $\geq 8.783$  kn mjesečno

Kratice: ADŽ, Aktivnosti svakodnevnog života mjerene pomoću ADCS-ADL

## 5.8. INTERNA VALIDACIJA NAKON ŠEST MJESECI

Medijan ukupnih troškova te troškova formalne zdravstvene zaštite statistički su značajno smanjeni tijekom šest mjeseci praćenja (Tablica 19). Međutim, udio troškova neformalne skrbi u ukupnim troškovima, tijekom šest mjeseci je povećan za 2 postotna boda ( $p = 0,014$ ;  $SLO < 5\%$ ). Iako je medijan troškova neformalne njege smanjen, medijan tih promjena bio je 0 (0%) i promjena u troškovima neformalne skrbi nije bila statistički značajna (Wilcoxonov test ekvivalentnih parova,  $z = 0,56$ ;  $p = 0,574$ ;  $SLO > 5\%$ ). Od 60 bolesnika koji su pri uključivanju imali ukupne troškove u gornjem kvartilu, njih 44 (73%) ostalo je u gornjem kvartilu ukupnih troškova i nakon šest mjeseci praćenja, ali je njih 16 (26,7%) prešlo u skupinu manjih troškova. Istovremeno je od 178 bolesnika koji su pri uključivanju imali niže ukupne troškove, dakle do < 75. centila, njih 15 (8,4%) je nakon šest mjeseci prešlo u skupinu s ukupnim troškovima u gornjem kvartilu.

**Tablica 19.** Troškovi liječenja, skrbi i njege pri uključivanju (HRK/EUR) (n = 240)

	Pri uključivanju	Nakon šest mjeseci	$\Delta$	$\Delta\%$	p
Mjesečni troškovi po jednom bolesniku					
formalna njega	1.197 (949-1.508)	978 (774-1.145)	-198 (-458-35)	-16% (-34%-5%)	< 0,001*
neformalna njega	3.038 (1.418-7.225)	2.431 (1.283-5.915)	0 (-756-540)	0% (0%-0%)	0,574
udio troškova neformalne skrbi					
medijan (IKR)	71% (51%-86%)	73% (57%-86%)	0 (0%-0%)	2% (-4%-15%)	0,014*
ukupni troškovi	4.454 (2.681-8.783)	3.507 (2.277-7.003)	-215 (-1.520-394)	-4% (-28%-13%)	< 0,001*

Rezultati su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon) ako nije drukčije označeno.

Kratice: IKR, interkvartilni raspon;  $\bar{x}$ , aritmetička sredina; SD, standardna devijacija;  $\Delta$ , medijan razlika troškova;  $\Delta\%$ , medijan relativnih razlika troškova izračunatih kao trošak nakon šest mjeseci oduzet od troška pri uključivanju pa podijeljen troškom pri uključivanju; p, statistička značajnost razlike u troškovima izračunata Wilcoxonovim testom ekvivalentnih parova

Ukupna točnost završnog prediktivnog modela koja je pri njegovom oblikovanju na podacima prikupljenima tijekom uključivanja bolesnika i njegovatelja, iznosila 90%, smanjena je u predikciji gornjeg kvartila ukupnih troškova nakon šest mjeseci praćenja na 83% (Tablica 20). Dob, dob u vrijeme prve dijagnoze demencije, broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu i temeljne ADŽ, nisu više bile statistički značajni prediktori najvišeg kvartila ukupnih troškova. Prediktivna vrijednost svih prediktora je smanjena, ali su postojanje šećerne bolesti, instrumentalne ADŽ, ADŽ van kuće te interesi i komunikacija ostali statistički značajnim prediktorima i u predikciji najviših troškova nakon šest mjeseci.

**Tablica 20.** Završni prediktivni model primijenjen na ukupne troškove nakon šest mjeseci (n = 240)

	Pri uključivanju			Nakon šest mjeseci		
	OI	(95% IP)	p	OI	(95% IP)	p
<b>Sociodemografske karakteristike bolesnika</b>						
Dob (godine)	1,51	(1,13; 2,03)	0,006*	1,18	(0,92; 1,52)	0,188
<b>Kliničke karakteristike Bolesnika</b>						
Dob u vrijeme prve dijagnoze demencije	0,60	(0,44; 0,83)	0,002*	0,80	(0,61; 1,05)	0,108
Broj kroničnih tjelesnih bolesti u komorbiditetu	0,82	(0,68; 0,97)	0,022*	0,91	(0,78; 1,04)	0,170
Šećerna bolest	9,19	(2,62; 32,26)	0,001*	4,26	(1,50; 12,10)	0,006*
<b>Aktivnosti svakodnevnog života</b>						
Temeljne	0,46	(0,26; 0,81)	0,007*	0,71	(0,44; 1,14)	0,159
Instrumentalne	0,20	(0,08; 0,46)	< 0,001*	0,34	(0,18; 0,64)	0,001*
Van kuće	0,46	(0,25; 0,83)	0,010*	0,55	(0,33; 0,92)	0,023*
Interesi i komunikacija	2,73	(0,90; 15431)	0,002	1,73	(1,04; 2,87)	0,034*

Kratice: OI, omjer izgleda; IP, interval pouzdanosti; p, statistička značajnost različitosti omjera izgleda od 1 izračunata multivarijabilnom, binarnom logističkom regresijom

\* Stopa lažnih otkrića < 5%



## 6. RASPRAVA

Hipoteza ovog istraživanja nije potvrđena, odnosno multivarijabilni prediktivni model u koji su bili uključeni ukupni rezultat ADCS-ADL, postojanje šećerne bolesti, hipertenzije, pretilosti, depresije, tjelesna i kognitivna neaktivnost te pušenje nije statistički značajno bolje predviđao gornji kvartil najvećih troškova zdravstvene zaštite od modela koji je sadržavao samo ukupni rezultat ADCS-ADL. Oblikovan je prediktivni model gornjeg kvartila ukupnih troškova, a nakon šest mjeseci praćenja, statistički značajnim prediktorima ostali su postojanje šećerne bolesti, instrumentalne ADŽ, ADŽ van kuće te interesi i komunikacija. Ukupni godišnji troškovi zdravstvene zaštite bolesnika s demencijom u Hrvatskoj procijenjeni su na 4,46 milijardi kuna (594 milijuna EUR), od čega troškovi neformalne skrbi čine oko 70%.

Ovo istraživanje je također ukazalo na postojanje različitih subpopulacija osoba s dijagnosticiranom demencijom definiranih osnovnim, instrumentalnim i uznapredovalim ADL-om, učestalošću i težinom neuropsihijatrijskih simptoma i globalnim kognitivnim funkcioniranjem, kao i razlike između tih subpopulacija u udjelu i apsolutnim troškovima neformalne skrbi. Latentni profili mogli bi se pokazati kliničkim, ali i ekonomskim značajem te stoga dodati vrijednost postojećim dijagnostičkim i terapijskim mjerama. Pacijenti s prvim latentnim profilom glavnih komponenti ADL-a, NPI-a i MMSE-a češće su bili najbolje obrazovani muškarci, češće, ali slično profilu 2, oženjeni ili u stalnoj partnerskoj zajednici, s najvišim prihodima po članu kućanstva usporedivim samo pacijentima iz petog profila, rijetko sadašnjim pušačima, relativno rjeđe, kao pacijentima u profilu 2, s dijagnozom Alzheimerove bolesti, s najkraćim vremenom od prve dijagnoze demencije, gotovo isključivo s dijagnosticiranim blagim poremećajem, s najmanje psihijatrijskih komorbiditeta i kroničnih

tjelesnih bolesti, te uz najbolju ukupnu kvalitetu života. Bolesnici s ovim latentnim profilom najrjeđe su koristili benzodiazepine, antipsihotike i antidepresive. Njihovi primarni skrbnici bile su pretežno žene. Ispitanici drugog profila bile su najmlađe, češće relativno dobro obrazovane i udane žene, najčešće kognitivno zahtjevnijeg zadnjeg zanimanja, s najvećim indeksom tjelesne mase, rjeđe s dijagnozom Alzheimerove bolesti, s drugim najkraćim razdobljem od prvog. dijagnoza i najmlađa dob prve dijagnoze demencije, ali vrlo česti psihijatrijski komorbiditeti i druga najbolja, iako loša, samopercipirana kvaliteta života. Oni su koristili hipnotike/sedative i antidepresive više od bilo koje druge subpopulacije osim pacijenata s trećim profilom. Njihovi skrbnici najčešće su bili muškarci. Bolesnici s trećim latentnim profilom bili su relativno nisko obrazovani, pretežno bez stalnog životnog partnera ili supružnika, s najnižim mjesečnim primanjima po članu kućanstva, a najčešće su bili trenutni pušači. Psihijatrijski komorbiditeti bili su jednako zastupljeni u ovoj subpopulaciji kao i u bolesnika drugog profila, značajno češće nego u ostala tri profila. Njihova samoprocjena kvalitete života bila je druga najlošija. Prosječna razina obrazovanja njihovih skrbnika bila je najlošija, ali je kvaliteta života najbolja. Bolesnici s četvrtim latentnim profilom imali su najlošiju prosječnu naobrazbu i živjeli su u relativno velikim kućanstvima. To je bila subpopulacija s najčešće dijagnosticiranom Alzheimerovom bolešću, najčešće liječenom antidementivima i s relativno duljim trajanjem poremećaja. To je bila skupina bolesnika s najčešćom primjenom benzodiazepina. Njihovi primarni skrbnici najčešće su bila njihova djeca koja su zaposlena i žive s njima u otprilike dvije trećine slučajeva. Procijenjeni ukupni godišnji trošak za liječenje i skrb za jednu osobu s demencijom bio je 7.115 (95% CI 5.902; 8.328) eura. Nakon prilagodbe planiranih kovarijata, pet latentnih profila bilo je značajno povezano s udjelom troškova neformalne skrbi u ukupnim troškovima, kao i s apsolutnim troškovima neformalne skrbi. Procijenjeni godišnji trošak neformalne skrbi bio je

1.982 eura za pacijente iz prvog, najboljeg profila, do 11.088 u četvrtom, najgorem profilu. Udio i apsolutni troškovi neformalne skrbi nisu se značajno razlikovali u drugom profilu, ali udio neformalnih troškova bio je značajno veći, 19% (95% CI 4-35) u trećem, i 28% (95% CI 15- 40) i 29% (95% CI 16-42) u bolesnika s profilom 4 i 5. Razlika između bolesnika s profilima 2 i 3 bila je značajna za udio troškova neformalne skrbi ( $p = 0,001$ ,  $FDR < 5\%$ ), ali  $FDR$  za značaj razlike u apsolutnim troškovima neformalne skrbi bio je  $> 5\%$  ( $P = 0,044$ ,  $FDR > 5\%$ ). Razlike između profila 3, 4 i 5 nisu bile statistički značajne ni u jednom od dva ishoda.

Sudeći prema nedavnom sustavnom pregledu, tijekom posljednjih 20 godina u zemljama članicama Organizacije za ekonomsku suradnju i razvoj (*Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD) provedene su samo tri prospektivne kohortne te 26 presječnih studija troškova neformalne njege bolesnika s demencijom dobi  $\geq 65$  godina te upotrebom RUD i zadovoljavajuće kvalitete ustroja i izvedbe (77). Bjelodano je kako u ovom području istraživanja ne postoji konsenzus oko instrumenata i analitičkih postupaka jer su metode i kategorije troškova u tih 29 studija bile jako različite (77). Od 29 studija uključenih u spomenuti sustavni pregled, samo je jedna studija, ona Michalowsky i suradnika (116), udovoljavala svim kriterijima ekonomske evaluacije Drummonda i suradnika (117).

Glede godišnjih troškova formalne skrbi i liječenja, bitno je za izdvojiti:

- medicinski troškovi se smanjuju s progresijom demencije i dobi (116)
- formalni troškovi su veći kod bolesnika koji žive sami (116)
- neformalni troškovi su manji kod bolesnika čiji su njegovatelji zaposleni (116).

Također, važno je naglasiti da ukupni troškovi snažno rastu sa stadijem, težinom demencije (116) te da su glavni uzrok visokih troškova zdravstvene skrbi slabosti funkcioniranja u svakodnevnim aktivnostima (116).

Dok su rastući troškovi skrbi za osobe s demencijom dobro utvrđena činjenica, a različiti relativni doprinosi komponenti troškova sve više se istražuju, još uvijek nam nedostaju objektivni alati i standardizirana istraživanja troškova u stvarnom svijetu, kao i prediktivni okviri koji bi pomogli dionicima planirati raspodjelu resursa utemeljenu na dokazima. Sve preporuke za skrb usmjerenu na osobu za osobe s demencijom prepoznaju imperativ za odgovarajuću procjenu potreba ne samo osoba s invaliditetom nego i onih koji pružaju skrb (118). Međutim, činjenica da ima još mnogo toga za istražiti ne znači da važni elementi tih perspektivnih modela nisu već poznati i da se stalno detaljnije analiziraju. Martinis i sur. (119) nedavno su pokazali, na primjer, da bi buduće studije koje istražuju troškove demencije trebale uključivati učinke demencije na radnu aktivnost i stoga na naknadne izravno ili neizravno povezane troškove, pri čemu se pokazalo da je model osjetljiv na dob i za osobe s demencijom i za njihove njegovatelje. Također, utvrđeno je da određeni instrumenti poput ADL-a imaju bolju izvedbu u povezivanju funkcioniranja osoba s Alzheimerovom demencijom s troškovima i ishodima njegovatelja u različitim fazama bolesti (102), stvarajući okvir za standardiziranu procjenu za identificiranje učinkovitih prediktivnih modela. Uz navedene čimbenike, identificirana su i važna ograničenja prethodnih istraživanja, uključujući pitanja generalizacije njihovih nalaza, barem djelomično zbog varijacija u zakonodavnom okviru te zdravstvenim i socijalnim sustavima među različitim zemljama. Iako je distribucija različitih komponenti troškova u Europi relativno slična, postoje razlike u strukturama socijalne skrbi i pristupu zdravstvenoj skrbi (120), što ukazuje na potrebu za identifikacijom varijabli i modela koji bi bili manje osjetljivi na te varijacije.

Sva mjerenja troškova neformalne skrbi odnosila su se isključivo na primarnog njegovatelja. To znači da su sve procjene troškova u ovom istraživanju u određenoj, nepoznatoj mjeri podcijenjene. Ukoliko između primarnog i sekundarnog ili ostalih njegovatelja postoje razlike u udjelima troškova formalne i neformalne skrbi, rezultati ovog istraživanja sadrže sustavnu pogrešku čiji smjer i intenzitet djelovanja nije moguće procijeniti. Ukoliko između primarnog i sekundarnog ili ostalih njegovatelja postoje sustavne razlike u prediktivnoj vrijednosti pojedinih čimbenika za predikciju visokih troškova neformalne skrbi, to je također moglo uzrokovati sustavne pogreške u oblikovanju i validaciji prediktivnog modela. Smjer i veličinu tih sustavnih pogrešaka nije moguće procijeniti na temelju raspoloživih podataka. Jedino rješenje ovim uzorkovanih sustavnih pogrešaka jest u novim istraživanjima koja će osim primarnog, analizirati i sekundarne i ostale njegovatelje, odnosno njihovo vrijeme i troškove njihove neformalne skrbi.

Nepostojanje kontrolne skupine starijih osoba bez dijagnosticirane demencije ne predstavlja ograničenje unutarnje valjanosti istraživanja u klasičnom smislu, ali valja imati na umu kako dio prikazanih rezultata nije specifičan za oboljele od demencije, već je u određenoj, nepoznatoj mjeri o njoj neovisan i povezan s drugim karakteristikama sudionika, prije svih s višom životnom dobi i sa starenjem povezanim slabljenjem funkcionalnih sposobnosti te većom incidencijom kroničnih tjelesnih bolesti. Učinak tog čimbenika do neke je mjere kontroliran ustrojem istraživanja, odnosno time što je kriterijima uključivanja dob ciljane populacija ograničena na  $\leq 80$  godina. Od spomenutih 29 prethodnih studija dovoljne kvalitete, svega je jedna uključivala uzorak iz kontrolne populacije usporedive dobi, ali bez dijagnoze demencije (121). No i u toj studiji, uzorak iz kontrolne populacije bio je vrlo malen, svega 15 sudionika. To znači da je ova uvjetna slabost, slabost ukupne literature o

istraživanom problemu i budućim istraživanjima valjalo bi istražiti za demenciju specifične troškove, odnosno doprinos demencije troškovima skrbi za starije osobe.

Također, RUD od ispitanika traži da se prisjete i procijene utrošeno vrijeme i troškove, pa sadrži pogrešku prisjećanja. Iako su različiti parametri pogrešaka prisjećanja dobro istraženi, nemoguće je u ovom slučaju procijeniti smjer djelovanja ili veličinu te pogreške. Jedino rješenje jest u novim istraživanjima koja bi umjesto ili uz RUD koristila i dnevnik njege ili pak iskustveno uzorkovanje (*experience sampling*), odnosno metodu dnevnog dnevnika ili trenutne ekološke procjene (*ecological momentary assessment*) s prikupljanjem podataka pomoću pametnih telefona ili usporedivih uređaja.

S pogreškom prisjećanja povezan je i problem mogućeg preklapanja procjena na tri čestice RUD za mjerenje neformalne skrbi. To znači da sudionici mogu neko utrošeno vrijeme pogrešno uračunati i u bazične i/ili instrumentalne svakodnevne aktivnosti i/ili u aktivnosti nadzora bolesnika. Dakle, da se pojedino procijenjeno utrošeno vrijeme uračunava u ukupni rezultat više puta. Djelovanje ove pogreške sasvim sigurno je u smjeru povećavanja procijenjenih troškova, ali je veličinu tog učinka nemoguće procijeniti. Na opisani problem upozorili su i autori više drugih studija (116,122,123), a jedno od upotrebljivanih rješenja bilo je i da se umjesto zbroja utrošenog vremena u sve tri čestice za mjerenje neformalne skrbi, u završni izračun uzme samo jedno, najduže vrijeme. Takvo rješenje, pak sigurno podcjenjuje ukupne troškove. Rješenje najveće metrijske kvalitete također je upotreba dnevnika njege umjesto RUD.

Istraživanje je provedeno na populaciji stalno nastanjenoj u visoko urbaniziranom, glavnom gradu. Nemamo empirijskih temelja sumnjati kako su prediktivne vrijednosti pojedinih čimbenika za najviše troškove različite u više urbanim ili više ruralnim sredinama ili da postoje relevantne regionalne razlike, ali takva se mogućnost ne smije zanemariti. Ona

bi dijelom mogla biti uzorkovana većom dostupnošću formalne zdravstvene skrbi. Primjerice, postojanjem dnevne bolnice za demencije koja je realno dostupna samo bolesnicima i njihovim njegovateljima koji žive dovoljno blizu. Opisana razlika mogla bi biti uzorkovana i većom prosječnom dobi stanovništva u izrazito ruralnim krajevima, pa posljedično i većom prosječnom dobi bolesnika i njegovatelja. Opisano određenje ciljane populacije: samo grad Zagreb, smanjuje vanjsku valjanost, odnosno generabilnost rezultata ovog istraživanja pa te rezultate treba vrlo oprezno poopćavati na druge regije i ruralna naselja.

Metoda ljudskog kapitala (*Human capital approach*) koja je primijenjena u izračunu indirektnih troškova neformalne njege podcjenjuje troškove u segmentima populacije njegovatelja koji nisu stalno zaposleni, npr. među studentima, povremeno i privremeno zaposlenima, osobama koje brinu o kućanstvu ili njegovateljima u mirovini. Djelovanje time uzrokovane sustavne pogreške sigurno je u smjeru smanjivanja procijenjenih indirektnih i ukupnih troškova koji su radi toga u određenoj, ali nepoznatoj, mjeri podcijenjeni. Je li ta slabost smanjila unutarnju valjanost istraživanja ovisi o tome je li prediktivna vrijednost pojedinih prediktora najviših troškova, povezana s djelovanjem opisane sustavne pogreške. Je li tome tako nije moguće procijeniti na temelju prikupljenih podataka. Jedino rješenje ovog problema jest u novim istraživanjima koja bi indirektno troškove neformalne njege procjenjivala preciznijim instrumentom nego što je RUD.

Upotrijebljeni susljedni uzorak osjetljiv je na sezonalnost predmeta mjerenja. Na sezonalnost je osjetljivo i trajanje praćenja od samo šest mjeseci. Bez podataka o eventualnoj sezonalnosti prediktivne valjanosti istraživanih čimbenika, nemoguće je procijeniti je li vrstom uzorka i trajanjem praćenja uzorkovana relevantna sustavna pogreška. Jedino rješenje problema sezonalnosti, ako postoji, jest u budućim istraživanjima koja bi umjesto susljednog, birala slučajni uzorak te čija bi praćenja trajala najmanje 12 mjeseci.

Učinjena je samo interna validacija šest mjeseci nakon uključivanja. Takva validacija rezultira pre-optimističnim rezultatima, pa je prediktivni model vjerojatno precijenjene prediktivne vrijednosti. Nemoguće je procijeniti koliko je veliko to precjenjivanje. Jedino rješenje je u vanjskoj validaciji na neovisnom uzorku.

U procjeni indirektnih troškova neformalne skrbi upotrijebljena je prosječna mjesečna bruto plaća u Gradu Zagrebu po zaposlenom u pravnim osobama svih oblika vlasništva tijekom 2019. godine za zaposlenike koji su radili svih 12 mjeseci u godini. Upotrijebljen je, dakle, prosjek 2019. godine koja je bila srednja godina uključivanja ispitanika, te prosjek svih zaposlenika u Gradu Zagrebu neovisno o mogućim sustavnim razlikama u prosječnim bruto plaćama između njegovatelja osoba s demencijom i svih zaposlenika.

Radi složenosti takve procjene uopće nisu procijenjeni nematerijalni troškovi smanjivanja kvalitete života, psihološke patnje i sl., niti su procijenjeni i direktni zdravstveni troškovi njegovatelja zato jer je na temelju RUD nemoguće pouzdano razlikovati uzorkovane brigom za osobu s demencijom, od troškova svih drugih uzroka. Obje te dvije slabosti znače da su ukupni troškovi dodatno podcijenjeni, ali na temelju raspoloživih podataka nije moguće valjano i pouzdano procijeniti u kojoj mjeri.

Kao jedinične cijene formalne medicinske njege i liječenja upotrijebljeni su HZZO normativi. Međutim, prema analizi Udruge poslodavaca u zdravstvu Hrvatske, cijene HZZO podcjenjuju procijenjene stvarne troškove (124). Dodatno, u jedinične cijene u ovom istraživanju nisu uračunati troškovi ustanove (režija, održavanja i sl.) koje Udruga poslodavaca u zdravstvu Hrvatske procjenjuje na minimalno 15%. Oba ta čimbenika rezultiraju podcjenjivanjem ukupnih troškova formalne, medicinske njege i liječenja bolesnika s demencijom. Iznos tog podcjenjivanja može biti od 30% do više od 100%. Ta razlika između HZZO cijena i stvarnih troškova ustanove ne bi bila problem u istraživanju iz



osigurateljeve perspektive ili perspektive pojedinog bolesnika, ali jest iz socijalne perspektive iz koje je ova analiza učinjena.

Jedinične cijene antipsihotika, antidepresiva, benzodiazepina te hipnotika i sedativa izračunate su kao aritmetička sredina cijene u kunama s PDV-om za DDD x 28. Takva procjena sadrži pogrešku u mjeri u kojoj SZO DDD ne predstavlja stvarno preporučenu i propisanu dnevnu dozu u Republici Hrvatskoj, odnosno Gradu Zagrebu tijekom ovog istraživanja.

## 7. ZAKLJUČAK

Sagledavajući sve do sada navedeno i opisano, ovo istraživanje se može sažeti u nekoliko temeljnih zaključaka:

- 1) Ukupni godišnji troškovi zdravstvene zaštite bolesnika s demencijom u Hrvatskoj procijenjeni su na 594 milijuna EUR (4,46 milijardi kuna).
- 2) Troškovi neformalne skrbi čine oko 70% svih troškova demencije.
- 3) Najvažniji prediktori visokih troškova su postojanje šećerne bolesti, instrumentalne ADŽ, ADŽ van kuće te interesi i komunikacija.

Čak i uz gore opisan ograničenja ovog istraživanja, ono svakako može pružiti početnu točku za daljnja istraživanja koja slijede isti model te se mogu predložiti nekoliko smjerova u tom pogledu, uz gore navedena metodološka razmatranja. Prvo, istraživanje zahtijeva replikaciju na sličnoj populaciji kako bi se testirala vjerodostojnost i ponovljivost dobivenih rezultata i zaključaka. Drugo, usporedive studije na različitim populacijama trebale bi ispitati heterogenost i mogućnost generalizacije ovih rezultata.

Ovo istraživanje dokazuje da je populacija osoba s demencijom heterogena i da postoje relativno velike razlike u troškovima koji im se pripisuju, što znači u udjelu i apsolutnim troškovima neformalne skrbi između pojedinih subpopulacija. Ovaj rad pruža novu perspektivu u pogledu kombiniranja kliničkih podataka kako bi se dodatno pomoglo kliničarima i drugom medicinskom osoblju da pruže bolju uslugu i skrb osobama oboljelima od demencije, ali imajući na umu i ekonomski učinak. U vremenima koja se brzo približavaju u kojima se svaki trošak ponderira, ekonomski trošak svakog pacijenta može biti jednako važan kao i klinička slika u pozadini tih troškova. Istraživanja poput ovoga mogu pružiti vrijedan uvid u temeljne troškove određenih populacija osoba oboljelih od demencije i time

dati različitim organizacijama više informacija za adekvatno planiranje terapijskih ciljeva i očekivanja, s obzirom na kliničku prezentaciju, ali i s obzirom na temeljne troškove.

## 8. KRATKI SADRŽAJ NA HRVATSKOM JEZIKU

Cilj istraživanja bio je oblikovati statistički, multivarijabilni, prediktivni model najviših troškova formalne skrbi, liječenja i neformalne skrbi za bolesnike s dijagnosticiranom demencijom. Proveli smo prospektivno kohortno istraživanje u Domu zdravlja “Zagreb-Zapad”. Ciljana populacija bili su pacijenti u dobi od 60-80 godina s dijagnosticiranom demencijom koji žive u privatnim kućanstvima i njihovi neformalni negovatelji. Uključili smo 240 bolesnika srednje dobi od 74 godine, a 186 (78%) bile su žene. Ukupni godišnji troškovi na razini populacije procijenjeni su na 594 milijuna eura, od čega oko 70% čine troškovi neformalne skrbi. Konačni prediktivni model uključivao je osam varijabli: dob, dob u vrijeme prve epizode demencije, broj kroničnih tjelesnih stanja u komorbiditetu, dijabetes i četiri čimbenika svakodnevnih životnih aktivnosti. Ukupna točnost u predviđanju gornjeg kvartila ukupnih troškova zdravstvene zaštite bila je 90%. Model je interno validiran nakon šest mjeseci. Točnost modela u validacijskom mjerenju bila je 83%. Temeljem provedenog istraživanja možemo zaključiti da je populacija osoba s demencijom heterogena i da postoje relativno velike razlike u troškovima koji im se pripisuju što daje novu perspektivu u adekvatnom planiranju terapijskih ciljeva i očekivanja.

## **9. KRATKI SADRŽAJ NA ENGLESKOM JEZIKU**

### **Predicting the risk of high healthcare costs for patients with Alzheimer's disease**

**Jelena Sušac, 2024.**

The study aimed to create a statistical, multivariable, predictive model of the highest costs of formal care, treatment, and informal care for patients diagnosed with dementia. We conducted a prospective cohort study at the Health Center “Zagreb-Zapad”. The targeted population included patients aged 60–80 years, diagnosed with dementia, residing in private households, and their informal caregivers. We enrolled 240 patients with a median age of 74, and 186 (78%) were women. The total annual costs at the population level were estimated at 594 million EUR, with around 70% attributed to informal care costs. The final predictive model included eight variables: age, age at the time of the first episode of dementia, the number of comorbid chronic physical conditions, diabetes, and four factors related to activities of daily living. The overall accuracy in predicting the upper quartile of total healthcare costs was 90%. The model underwent internal validation after six months, and its accuracy in the validation measurement was 83%. We concluded that the population of people with dementia is heterogeneous, and there are relatively large differences in the costs attributed to them. This perspective provides new insights into adequately planning therapeutic goals and expectations.

## 10. POPIS LITERATURE

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, i sur. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2021.;7(1):33.
2. World Health Organization. Dementia [Internet]. Fact Sheets. 2022 [citirano 18. siječanj 2023.]. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
3. Bloom GS. Amyloid- $\beta$  and Tau. *JAMA Neurol.* 2014.;71(4):505.
4. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991.;82(4):239–59.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, i sur. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014.;13(6):614–29.
6. Joling KJ, Janssen O, Francke AL, Verheij RA, Lissenberg-Witte BI, Visser P, i sur. Time from diagnosis to institutionalization and death in people with dementia. *Alzheimer's Dement.* 2020.;16(4):662–71.
7. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais J, Webster C. World Alzheimer Report 2021. Journey through the diagnosis of dementia [Internet]. 2021 [citirano 06. travanj 2022.]. Dostupno na: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
8. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, i sur. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021.;397(10284):1577–90.
9. Alzheimer's Disease International. Dementia statistics [Internet]. 2023 [citirano 15. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>
10. Vitezić D, Mimica N. Lijekovi za liječenje Alzheimerove bolesti - farmakoeкономski aspekti i smjernice. *Medix.* 2012.;(101/102):216–9.
11. Mimica N, Kušan Jukić M. Alzheimerova bolest i druge demencije. U: Mimica N, Kušan Jukić M, urednici. *Psihijatrija starije dobi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2022. str. 27–45.
12. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, i sur. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Heal.* 2022.;7(2):e105–25.
13. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020.;25(24):5789.

14. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2011.;1(1):a006189–a006189.
15. Chen G, Xu T, Yan Y, Zhou Y, Jiang Y, Melcher K, i sur. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* 2017.;38(9):1205–35.
16. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci.* 1986.;83(13):4913–7.
17. Brion J-P. Neurofibrillary Tangles and Alzheimer's Disease. *Eur Neurol.* 1998.;40(3):130–40.
18. A. Armstrong R. Review article What causes alzheimer's disease? *Folia Neuropathol.* 2013.;3:169–88.
19. Perry EE, Perry RH. The cholinergic system in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 1982.;5:261–2.
20. Zhang X-X, Tian Y, Wang Z-T, Ma Y-H, Tan L, Yu J-T. The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2021.;1–9.
21. A. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019.;57(2):87–105.
22. Herrup K. Reimagining Alzheimer's Disease--An Age-Based Hypothesis. *J Neurosci.* 2010.;30(50):16755–62.
23. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, i sur. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005.;366(9503):2112–7.
24. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimer's Dis.* 2019.;67(3):795–819.
25. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Betensky RA, Hyman BT. APOE ε2 is associated with milder clinical and pathological Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2015.;77(6):917–29.
26. Shinohara M, Kanekiyo T, Yang L, Linthicum D, Shinohara M, Fu Y, i sur. APOE2 eases cognitive decline during Aging: Clinical and preclinical evaluations. *Ann Neurol.* 2016.;79(5):758–74.
27. Grøntvedt GR, Schröder TN, Sando SB, White L, Bråthen G, Doeller CF. Alzheimer's disease. *Curr Biol.* 2018.;28(11):R645–9.
28. Vermunt L, Sikkes SAM, Hout A, Handels R, Bos I, Flier WM, i sur. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age,

- sex, and APOE genotype. *Alzheimer's Dement.* 2019.;15(7):888–98.
29. Porsteinsson AP, Isaacson RS, Knox S, Sabbagh MN, Rubino I. Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2021.;1–16.
  30. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, i sur. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010.;9(11):1118–27.
  31. Insel PS, Weiner M, Mackin RS, Mormino E, Lim YY, Stomrud E, i sur. Determining clinically meaningful decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 2019.;93(4):e322–33.
  32. Cho SH, Woo S, Kim C, Kim HJ, Jang H, Kim BC, i sur. Disease progression modelling from preclinical Alzheimer's disease (AD) to AD dementia. *Sci Rep.* 2021.;11(1):4168.
  33. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, i sur. Neuropathology of Cognitively Normal Elderly. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003.;62(11):1087–95.
  34. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, i sur. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology.* 2006.;66(12):1837–44.
  35. Feng L, Li J, Zhang R. Current research status of blood biomarkers in Alzheimer's disease: Diagnosis and prognosis. *Ageing Res Rev.* 2021.;72:101492.
  36. Li QS, Vasanthakumar A, Davis JW, Idler KB, Nho K, Waring JF, i sur. Association of peripheral blood DNA methylation level with Alzheimer's disease progression. *Clin Epigenetics.* 2021.;13(1):191.
  37. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Med Clin North Am.* 2019.;103(2):263–93.
  38. Svjetska zdravstvena organizacija. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja, MKB 10 - deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
  39. Agarwal M, Khan S. Plasma Lipids as Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2020.;12(12):e12008.
  40. Testa G, Staurengi E, Zerbinati C, Gargiulo S, Iuliano L, Giaccone G, i sur. Changes in brain oxysterols at different stages of Alzheimer's disease: Their involvement in neuroinflammation. *Redox Biol.* 2016.;10:24–33.
  41. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *J Intern Med.* 2018.;284(6):643–63.
  42. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, i sur.



- Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017.;390(10113):2673–734.
43. Frontzkowski L, Ewers M, Brendel M, Biel D, Ossenkoppele R, Hager P, i sur. Earlier Alzheimer's disease onset is associated with tau pathology in brain hub regions and facilitated tau spreading. *Nat Commun*. 2022.;13(1):4899.
  44. Ricci M, Cimini A, Camedda R, Chiaravalloti A, Schillaci O. Tau Biomarkers in Dementia: Positron Emission Tomography Radiopharmaceuticals in Tauopathy Assessment and Future Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021.;22(23):13002.
  45. Isaacson RS, Ganzer CA, Hristov H, Hackett K, Caesar E, Cohen R, i sur. The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: A precision medicine approach. *Alzheimer's Dement*. 2018.;14(12):1663–73.
  46. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, i sur. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020.;396(10248):413–46.
  47. Couch E, Lawrence V, Co M, Prina M. Outcomes tested in non-pharmacological interventions in mild cognitive impairment and mild dementia: a scoping review. *BMJ Open*. 2020.;10(4):e035980.
  48. Harding AJE, Morbey H, Ahmed F, Opdebeeck C, Elvish R, Leroi I, i sur. A Core Outcome Set for Nonpharmacological Community-Based Interventions for People Living With Dementia at Home: A Systematic Review of Outcome Measurement Instruments. *Heyn PC, urednik. Gerontologist*. 2021.;61(8):e435–48.
  49. Wiegelmann H, Wolf-Ostermann K, Brannath W, Arzideh F, Dreyer J, Thyrian R, i sur. Sociodemographic aspects and health care-related outcomes: a latent class analysis of informal dementia care dyads. *BMC Health Serv Res*. 2021.;21(1):727.
  50. Kušan Jukić M, Mimica N. Palijativna skrb o oboljelima od Alzheimerove bolesti i drugih demencija. *Medix*. 2016.;119/120:179–83.
  51. Grgić I. Informacijske potrebe oboljelih od Alzheimerove bolesti i njihovih skrbnika na području Slavonije i Baranje [Diplomski rad]. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2019.
  52. Susac J, Todoric Laidlaw I, Herceg M, Jambrosic Sakoman A, Puljic K, Mimica N. Difficulties of Caregivers of Individuals Suffering from Alzheimer's Disease. *Soc Psihijatr*. 2019.;47(3):405–11.
  53. Badjun M. Neformalna dugotrajna skrb za starije i nemoćne osobe. *Newsl povremeno Glas Instituta za javne financije*. 2015.;17(100).
  54. Hoeijmakers L, Ruigrok SR, Amelanchik A, Ivan D, van Dam A-M, Lucassen PJ, i sur. Early-life stress lastingly alters the neuroinflammatory response to amyloid pathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Brain Behav Immun*. 2017.;63:160–75.

55. Mimica N, Kušan Jukić M, Kušan Jaukić M. Demencija i psihički poremećaji. *Medicus*. 2017.;26(2):215–22.
56. Duthie A, Chew D, Soiza RL. Non-psychiatric comorbidity associated with Alzheimer's disease. *QJM*. 2011.;104(11):913–20.
57. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, i sur. Comorbidity Profile of Dementia Patients in Primary Care: Are They Sicker? *J Am Geriatr Soc*. 2006.;54(1):104–9.
58. Clodomiro A, Gareri P, Puccio G, Frangipane F, Lacava R, Castagna A, i sur. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci*. 2013.;34(9):1581–9.
59. Landeiro F, Mughal S, Walsh K, Nye E, Morton J, Williams H, i sur. Health-related quality of life in people with predementia Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or dementia measured with preference-based instruments: a systematic literature review. *Alzheimers Res Ther*. 2020.;12(1):154.
60. Bannon S, Reichman M, Popok P, Wagner J, Gates M, Uppal S, i sur. In It Together: A Qualitative Meta-Synthesis of Common and Unique Psychosocial Stressors and Adaptive Coping Strategies of Persons With Young-Onset Dementia and Their Caregivers. Heyn PC, urednik. *Gerontologist*. 2022.;62(2):e123–39.
61. Zarit SH, Todd PA, Zarit JM. Subjective Burden of Husbands and Wives as Caregivers: A Longitudinal Study. *Gerontologist*. 1986.;26(3):260–6.
62. Yuan Q, Tan GTH, Wang P, Devi F, Goveas R, Magadi H, i sur. Combining a variable-centered and a person-centered analytical approach to caregiving burden – a holistic approach. *BMC Geriatr*. 2021.;21(1):286.
63. Huang W-C, Chang M-C, Wang W-F, Jhang K-M. A Comparison of Caregiver Burden for Different Types of Dementia: An 18-Month Retrospective Cohort Study. *Front Psychol*. 2022.;12.
64. Chiao C-Y, Wu H-S, Hsiao C-Y. Caregiver burden for informal caregivers of patients with dementia: A systematic review. *Int Nurs Rev*. 2015.;62(3):340–50.
65. van den Kieboom R, Snaphaan L, Mark R, Bongers I. The Trajectory of Caregiver Burden and Risk Factors in Dementia Progression: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis*. 2020.;77(3):1107–15.
66. van der Lee J, Bakker TJEM, Duivenvoorden HJ, Dröes R-M. Multivariate models of subjective caregiver burden in dementia: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014.;15:76–93.
67. Choi H-J, Lee E-W. Methodology of Estimating Socioeconomic Burden of Disease Using National Health Insurance (NHI) Data. U: *Evaluation of Health Services*. IntechOpen; 2020.

68. Ekman B, McKee K, Vicente J, Magnusson L, Hanson E. Cost analysis of informal care: estimates from a national cross-sectional survey in Sweden. *BMC Health Serv Res.* 2021.;21(1):1236.
69. Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina AM, Winblad B, i sur. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement.* 2017.;13(1):1–7.
70. Handels RLH, Sköldunger A, Bieber A, Edwards RT, Gonçalves-Pereira M, Hopper L, i sur. Quality of Life, Care Resource Use, and Costs of Dementia in 8 European Countries in a Cross-Sectional Cohort of the Actifcare Study. *Michalowsky B, urednik. J Alzheimer's Dis.* 2018.;66(3):1027–40.
71. Wimo A, Reed CC, Dodel R, Belger M, Jones RW, Happich M, i sur. The GERAS Study: A Prospective Observational Study of Costs and Resource Use in Community Dwellers with Alzheimer's Disease in Three European Countries – Study Design and Baseline Findings. *J Alzheimer's Dis.* 2013.;36(2):385–99.
72. Krol M, Papenburg J, van Exel J. Does Including Informal Care in Economic Evaluations Matter? A Systematic Review of Inclusion and Impact of Informal Care in Cost-Effectiveness Studies. *Pharmacoeconomics.* 2015.;33(2):123–35.
73. Bakker C, de Vugt ME, van Vliet D, Verhey FRJ, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJFJ, i sur. The Use of Formal and Informal Care in Early Onset Dementia: Results From the NeedYD Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013.;21(1):37–45.
74. Gustavsson A, Cattelin F, Jönsson L. Costs of care in a mild-to-moderate Alzheimer clinical trial sample: Key resources and their determinants. *Alzheimer's Dement.* 2011.;7(4):466–73.
75. Gustavsson A, Jonsson L, Rapp T, Reynish E, Ousset PJ, Andrieu S, i sur. Differences in resource use and costs of dementia care between European countries: Baseline data from the ictus study. *J Nutr Health Aging.* 2010.;14(8):648–54.
76. Coderch J, Sánchez-Pérez I, Ibern P, Carreras M, Pérez-Berruezo X, Inoriza JM. Predicción del riesgo individual de alto coste sanitario para la identificación de pacientes crónicos complejos. *Gac Sanit.* 2014.;28(4):292–300.
77. Angeles RC, Berge LI, Gedde MH, Kjerstad E, Vislapuu M, Ptaschitz NG, i sur. Which factors increase informal care hours and societal costs among caregivers of people with dementia? A systematic review of Resource Utilization in Dementia (RUD). *Health Econ Rev.* 2021.;11(1):37.
78. Oliva-Moreno J, Trapero-Bertran M, Peña-Longobardo LM, del Pozo-Rubio R. The Valuation of Informal Care in Cost-of-Illness Studies: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2017.;35(3):331–45.
79. Mattap SM, Mohan D, McGrattan AM, Allotey P, Stephan BC, Reidpath DD, i sur. The economic burden of dementia in low- and middle-income countries (LMICs): a

- systematic review. *BMJ Glob Heal*. 2022.;7(4):e007409.
80. Hojman DA, Duarte F, Ruiz-Tagle J, Budnich M, Delgado C, Slachevsky A. The cost of dementia in an unequal country: The case of Chile. Federici S, urednik. *PLoS One*. 2017.;12(3):e0172204.
  81. Reed C, Belger M, Scott Andrews J, Tockhorn-Heidenreich A, Jones RW, Wimo A, i sur. Factors associated with long-term impact on informal caregivers during Alzheimer's disease dementia progression: 36-month results from GERAS. *Int Psychogeriatrics*. 2020.;32(2):267–77.
  82. Gillespie P, O'Shea E, Cullinan J, Buchanan J, Bobula J, Lacey L, i sur. Longitudinal costs of caring for people with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics*. 2015.;27(5):847–56.
  83. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011.;10(9):819–28.
  84. Gustavsson A, Brinck P, Bergvall N, Kolasa K, Wimo A, Winblad B, i sur. Predictors of costs of care in Alzheimer's disease: A multinational sample of 1222 patients. *Alzheimer's Dement*. 2011.;7(3):318–27.
  85. Handels RLH, Wolfs CAG, Aalten P, Verhey FRJ, Severens JL. Determinants of Care Costs of Patients With Dementia or Cognitive Impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013.;27(1):30–6.
  86. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013.;310(20):2191–4.
  87. Wimo A, Wetterholm A, Mastey V, Winblad B. Evaluation of the resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials: a quantitative battery. U: Wimo A, G K, Jonsson B, Winblad B, urednici. *The health economics of dementia*. London: Wiley; 1998. str. 465–99.
  88. Wimo A, Gustavsson A, Jönsson L, Winblad B, Hsu M, Gannon B. Application of Resource Utilization in Dementia (RUD) instrument in a global setting. *Alzheimer's Dement*. 2013.;9(4):429.
  89. Wimo A, Jonsson L, Zbrozek A. The resource utilization in dementia (RUD) instrument is valid for assessing informal care time in community-living patients with dementia. *J Nutr Health Aging*. 2010.;14(8):685–90.
  90. Buylova Gola A, Morris S, Candy B, Davis S, King M, Kupeli N, i sur. Healthcare utilization and monetary costs associated with agitation in UK care home residents with advanced dementia: a prospective cohort study. *Int Psychogeriatrics*. 2020.;32(3):359–70.
  91. Åkerborg Ö, Lang A, Wimo A, Sköldunger A, Fratiglioni L, Gaudig M, i sur. Cost of

- Dementia and Its Correlation With Dependence. *J Aging Health*. 2016.;28(8):1448–64.
92. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO). Dopunska lista lijekova u primjeni od 4. lipnja 2019. godine [Internet]. Arhiva liste lijekova. 2019 [citirano 20. veljača 2022.]. Dostupno na: <https://hzzo.hr/zdravstvena-zastita/lijekovi/objavljene-liste-lijekova/arhiva-liste-lijekova>
  93. Grad Zagreb. Gradski ured za strategijsko planiranje i razvoj grada. Odjel za statističke i analitičke poslove. Prosječne mjesečne bruto plaće 2019. godine [Internet]. Statistika, priopćenja, plaće. 2019 [citirano 02. veljača 2022.]. Dostupno na: <https://www.zagreb.hr/place/78712>
  94. Hrvatski zavod za mirovinsko osiguranje. Prosječna neto mirovina [Internet]. Pregled osnovnih podataka o stanju u sustavu mirovinskog osiguranja za svibanj 2019. godine. 2019 [citirano 21. veljača 2022.]. Dostupno na: <https://www.mirovinsko.hr/UserDocsImages/statistika/Osnovni-podatci-2019/osnovni-podatci-2019-06-HR.pdf?vel=640691>
  95. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. DBL - Dan bolničkog liječenja, verzija 1.3.2020, primjena od 1.3.2020. Šifarnici koje koristi HZZO. 2020.;
  96. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Cjenik zdravstvenih usluga. Šifarnici koje koristi HZZO. 2021.
  97. Hrvatska komora fizioterapeuta. Cjenik fizikalne terapije [Internet]. 2019 [citirano 21. veljača 2022.]. Dostupno na: <https://www.hkf.hr/wp-content/uploads/2019/01/Cjenik-fizikalne-terapije-Hrvatske-komore-fizioterapeuta-na-memorandumu-pdf.pdf>
  98. Strukovni razred za djelatnost radne terapije Hrvatske komore zdravstvenih radnika. Cjenik usluga za djelatnost radne terapije [Internet]. 2021 [citirano 21. veljača 2022.]. Dostupno na: <https://drt.hkzr.hr/wp-content/uploads/2021/07/CJENIK-USLUGA-DJELATNOST-RADNE-TERAPIJE-1.pdf>
  99. Ministarstvo rada, mirovinskog sustava, obitelji i socijalne politike. NN 136/2021 (10.12.2021.), Pravilnik o metodologiji za utvrđivanje cijena socijalnih usluga. [Internet]. [citirano 21. veljača 2022.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2021\\_12\\_136\\_2249.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/full/2021_12_136_2249.html)
  100. Hrvatska psihološka komora.
  101. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, i sur. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997.;11 Suppl 2:S33-9.
  102. Reed C, Belger M, Vellas B, Andrews JS, Argimon JM, Bruno G, i sur. Identifying factors of activities of daily living important for cost and caregiver outcomes in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics*. 2016.;28(2):247–59.

103. Yemm H, Robinson DL, Paddick S-M, Dotchin C, Goodson ML, Narytnyk A, i sur. Instrumental Activities of Daily Living Scales to Detect Cognitive Impairment and Dementia in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *J Alzheimer's Dis.* 2021.;83(1):451–74.
104. Kahle-Wroblewski K, Coley N, Lepage B, Cantet C, Vellas B, Andrieu S, i sur. Understanding the Complexities of Functional Ability in Alzheimer's Disease: More Than Just Basic and Instrumental Factors. *Curr Alzheimer Res.* 2014.;11(4):357–66.
105. Rozsa S, Brandtmüller A, Nagy B, Brennan A, Akehurst R. The psychometric properties of ADCS - activities of daily living inventory and comparison of different ADL scores [Internet]. *Health Economics and Decision Science Discussion Paper Series.* 2009 [citirano 17. siječanj 2018.]. str. 1–22. Dostupno na: <https://eprints.whiterose.ac.uk/10889/>
106. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975.;12(3):189–98.
107. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994.;44(12):2308–2308.
108. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology.* 1997.;48(Issue 5, Supplement 6):10S-16S.
109. Saari T, Koivisto A, Hintsa T, Hänninen T, Hallikainen I. Psychometric Properties of the Neuropsychiatric Inventory: A Review. *J Alzheimer's Dis.* 2022.;86(4):1485–99.
110. Canevelli M, Adali N, Voisin T, Soto ME, Bruno G, Cesari M, i sur. Behavioral and psychological subsyndromes in Alzheimer's disease using the Neuropsychiatric Inventory. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013.;28(8):795–803.
111. Cummings J. The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2020.;33(2):73–84.
112. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001.;33(5):337–43.
113. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990.;16(3):199–208.
114. Hounsome N, Orrell M, Edwards RT. EQ-5D as a Quality of Life Measure in People with Dementia and Their Carers: Evidence and Key Issues. *Value Heal.* 2011.;14(2):390–9.
115. Scope A, Bhadhuri A, Pennington B. Systematic Review of Cost-Utility Analyses That Have Included Carer and Family Member Health-Related Quality of Life. *Value Heal.* 2022.;

116. Michalowsky B, Flessa S, Eichler T, Hertel J, Dreier A, Zwingmann I, i sur. Healthcare utilization and costs in primary care patients with dementia: baseline results of the DelpHi-trial. *Eur J Heal Econ.* 2018.;19(1):87–102.
117. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 4th izd. Oxford: Oxford University Press; 2015.
118. Chertkow H. An action plan to face the challenge of dementia: international statement on dementia from IAP for health. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2018.;1–6.
119. Martins R, Kotsopoulos N, Michalowsky B, Pemberton-Ross P, Urbich M, Connolly MP. Evaluation of the Fiscal Costs and Consequences of Alzheimer's Disease in Germany: Microsimulation of Patients' and Caregivers' Pathways. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022.;9(4):758–68.
120. Kosaner Kließ M, Martins R, Connolly MP. Major Cost Drivers in Assessing the Economic Burden of Alzheimer's Disease: A Structured, Rapid Review. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2021.;1–9.
121. Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients with Lewy body dementia use more resources than those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007.;22(8):713–9.
122. Érsek K, Kovács T, Wimo A, Kárpáti K, Brodszky V, Péntek M, i sur. Costs of dementia in Hungary. *J Nutr Health Aging.* 2010.;14(8):633–9.
123. Wübker A, Zwakhalen SMG, Challis D, Suhonen R, Karlsson S, Zabalegui A, i sur. Costs of care for people with dementia just before and after nursing home placement: primary data from eight European countries. *Eur J Heal Econ.* 2015.;16(7):689–707.
124. Udruga polsodavaca u zdravstvu Hrvatske. Cijene zdravstvenih usluga: razlika cijena HZZO-a i procijenjenih stvarnih troškova [Internet]. 2020 [citirano 21. veljača 2022.]. Dostupno na: <https://upuz.hr/images/aktualnosti/S22C-6e20092314020.pdf>

## **11. BIOGRAFIJA**

Diplomirala 2006. godine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Obavezni liječnički pripravnički staž odradila u Klinici za psihijatriju Vrapče od 2006. do 2007. godine te potom 2007. godine dobila specijalizaciju iz psihijatrije za istu bolnicu. Po završetku specijalizacije (travanj 2012.) radi kao odjelni psihijatar na Zavodu za biologijsku psihijatriju i psihogerijatriju, od siječnja 2017. godine na Zavodu za psihotične poremećaje – ženski, a od ožujka 2020. na Zavodu za dijagnostiku i intenzivno liječenje. Godine 2013. upisala Znanstveni poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Iste godine započela subspecijalizaciju iz psihoterapije te završila i Stručni poslijediplomski specijalistički studij Psihoterapija na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U travnju 2016. godine položila subspecijalistički ispit iz psihoterapije. Od 2015. godine u edukaciji iz individualne psihoanalitičke psihoterapije. Kao istraživačica sudjelovala u brojnim kliničkim ispitivanjima psihofarmaka. Sudjelovala na kongresima i seminarima, koautorica više objavljenih radova i sažetaka.