

# Moderní farmakoterapie Alzheimerovy nemoci

Iva Holmerová<sup>1</sup>, Martina Nováková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro studium dlouhověkosti a dlouhodobé péče UK FHS a Gerontologické centrum, p. o., Praha

<sup>2</sup>Centrum následné péče FN Motol, Praha

Článek upozorňuje na závažnost problematiky syndromu demence a jeho nejčastější příčiny Alzheimerovy nemoci. Představuje současné možnosti nejen farmakoterapie, ale i podpory pacientů a jejich rodinných příslušníků. Podrobněji se zabývá dosud nejvýznamnějším směrem vývoje nových léčiv pro farmakoterapii Alzheimerovy nemoci, antiamyloidovou terapií a diskutuje její efekt, ale i úskalí a bariéry, které jsou v současné době zvažovány v procesu schvalování těchto léčiv a jejich uvedení do praxe. Tyto léky představují významnou naději pro pacienty i jejich blízké a jsou i potvrzením, že progresi Alzheimerovy nemoci (a výhledově i dalších neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci) je možné významně zpomalit či zastavit. Indikační spektrum těchto léků je zatím relativně úzké a ani v budoucnu z nich nebudou moci profitovat všichni pacienti. Proto je důležité dostatečně využívat možností dostupné symptomatické léčby farmakologické i nefarmakologické.

**Klíčová slova:** demence, Alzheimerova nemoc, antiamyloidová léčba, kognitiva, memantin.

## Modern pharmacotherapy of Alzheimer's disease

The article highlights the importance of dementia syndrome and its most common cause, Alzheimer's disease. It presents current options for not only pharmacotherapy but also support for patients and their family members. It delves into the most significant current development in new treatments for Alzheimer's disease, anti-amyloid therapy, discussing its effects, challenges, and the barriers currently considered in the approval process and practical implementation of these drugs. These medications offer significant hope for patients and their loved ones, demonstrating that it is possible to substantially slow or even halt the progression of Alzheimer's disease (and potentially other neurodegenerative diseases leading to dementia). However, the indications for these drugs are currently quite narrow, and not all patients will benefit from them even in the future. Therefore, it is crucial to fully utilize available symptomatic treatments, both pharmacological and non-pharmacological.

**Key words:** dementia, Alzheimer's disease, anti-amyloid therapy, acetylcholinesterase inhibitors, memantin.

V současné době žije v České republice 160 000–180 000 tisíc lidí s demencí. Lze předpokládat, že v souvislosti se stárnutím naší populace se tento počet do poloviny století ještě výrazně zvýší, téměř zdvojnásobí (1, 2).

Demence představuje komplexní situaci s významnými dopady na život člověka a jeho blízkých, ale také s velmi zásadními socioekonomickými konsekvencemi. S po-

stupnou progresí syndromu demence dochází ke zvyšování potřeby péče a podpory. Lidé s demencí patří mezi ty, kteří potřebují nejčastěji a nejdéle služby tzv. dlouhodobé péče. Zvyšující se prevalence demence nárůsty na dlouhodobou péči jak v domácím tak ústavním prostředí významně zvyšuje (3, 4, 5).

Syndrom demence zahrnuje jak poruchy paměti a dalších kognitivních funkcí tak i jiné

## DECLARATIONS:

### Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):55-59

<https://doi.org/10.36290/far.2024.010>

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 19. 6. 2024

**doc. MUDr. Iva Holmerová, M.D., Ph.D.**

[iva.holmerova@gerontocentrum.cz](mailto:iva.holmerova@gerontocentrum.cz)

příznaky, zejména psychologické a behaviorální, které jsou u jednotlivých typů demence více či méně vyjádřené. Léčba a přístup k této problematice tedy musí být komplexní. Nejčastější příčinou syndromu demence je Alzheimerova nemoc, a právě proto se na ni soustředil výzkum účinné farmakoterapie v posledních desetiletích (6).

V průběhu progresu syndromu demence dochází ke zhoršování kognitivních funkcí (paměti, myšlení, pozornosti, orientace osobou, prostorem i časem, porozumění řeči i schopnosti formulovat sdělení, rozhodování). To vede k postupnému zhoršování soběstačnosti, které začíná zpravidla nejprve poruchami tzv. instrumentálních aktivit (tedy schopnosti se samostatně orientovat v cizím prostředí, dostavit se na určité místo, samostatně žít a starat se o svou domácnost, nakupovat, obstarat a připravit si jídlo, uspokojivě udržovat hygienu atd.) a postupně dochází i ke zhoršování soběstačnosti v základních sebeobslužných aktivitách, kam patří schopnost základní mobility v bytě, schopnost obléknout se, napít se, sníst připravené jídlo, být kontinentní, zachovávat základní hygienu, používat toaletu. Spektrum příznaků demence je nesmírně pestré a stejně tak jsou velice heterogenní i potřeby pacientů, kteří s tímto syndromem žijí. Určují je nejen typ onemocnění vedoucího k demenci a vyjádření jednotlivých symptomů, ale i mnoho dalších faktorů. Potřeby pacientů se mění dle jednotlivých stadií demence. Na to je třeba v péči o tyto pacienty a v managementu syndromu demence pamatovat. Příznaky demence se však neomezují jen na deterioraci kognitivních funkcí a s tím související zhoršování soběstačnosti, ale zahrnují také další velmi pestré symptomatiku psychologických příznaků a změn chování, které se vyskytují různě často, a to u různých typů demence. Patří sem kromě depresivity a úzkosti také stavy agitovanosti, psychomotorického neklidu a další velmi pestré příznaky a poruchy chování zejména při progresi frontotemporální lobární degenerace i jiných zejména vzácnějších onemocnění způsobujících demenci. Pravidelným důsledkem progresu syndromu demence je také dopad na okolí pacienta, na jeho blízké, kteří o něj pečují, a z celospolečenského pohledu pak i na celkové náklady a zátěž systémů zdravotní

a sociální péče, které v důsledku potřeby řešení problematiky demence vznikají a ve všech zemích významně narůstají (7). Nicméně ve srovnání s jinými nemocemi s obdobným celospolečenským významem (kardiovaskulární a onkologická onemocnění) je stále na výzkum demence alokováno výrazně méně prostředků (8).

Alzheimerova nemoc je nejčastější příčinou syndromu demence. Kromě Alzheimerovy nemoci způsobují demenci další neurodegenerativní onemocnění, která jsou příčinou například demence s Lewyho tělísky, demence při Parkinsonově nemoci, heterogenní skupiny poruch, které charakterizujeme jako frontotemporální lobární degenerace. Kromě neurodegenerace mohou k demenci vést také cévní poruchy, včetně následků cévních mozkových příhod, traumata, intoxikace, tedy veškeré stavy, které ireverzibilně postihují nejvyšší mozkové struktury, zejména cortex (6). Vzhledem k tomu, že Alzheimerova nemoc je příčinou cca dvou třetin všech případů demence, soustředilo se výzkumné úsilí v hledání léku proti demenci zejména na tuto nejčastější příčinu. V devadesátých letech minulého století byla do péče o lidi s Alzheimerovou nemocí zavedena kognitiva (donepezil, rivastigmin a galanthamin), od kterých se očekávalo, že zlepší kognitivní funkce a zpomalí průběh progresu demence u Alzheimerovy nemoci. Obdobně tomu bylo s memantinem, který byl schválen pro klinickou praxi Evropskou lékovou agenturou v roce 2002, a byl tak v Evropě dosud posledním registrovaným lékem na Alzheimerovu nemoc (9). Přestože se kognitiva i memantin staly součástí běžné praxe a ze zkušeností víme, že jejich efekt je v mnoha případech pro pacienty i jejich pečující významný a ulehčující, původní očekávání (na zpomalení průběhu progresu demence) tyto léky nenaplnily, což vedlo k určitým pochybnostem i co se týká lékové politiky v některých zemích (Francie například omezila jejich úhradu). V posledních dvou dekádách tak pokračovalo hledání léku, který by průběh progresu Alzheimerovy nemoci zastavil či výrazně zpomalil, tedy měl tzv. disease-modifying efekt. Zpočátku se výzkum zaměřil zejména na amyloidovou cestu etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci (až z 80 % všech výzkumných projektů), postupně se

spektrum rozšiřuje na jiné mechanismy možné etiopatogeneze Alzheimerovy nemoci, takže klinické studie ve 3. fázi výzkumu nyní zkoumají amyloidovou cestu pouze v 29 % a většina studií se zaměřuje na mechanismy, které mají potenciál modifikace průběhu progresu či jejího zastavení (disease-modifying) (9).

V současné době se nejčastěji hovoří o třech léčích, které byly schváleny k užití FDA (Americkou lékovou agenturou – Food and Drug Administration).

Aducanumab byl prvním lékem této skupiny, který získal povolení k „podmíněnému“ klinickému užití od FDA, a to již v červenci 2021. Agentura tak rozhodla na základě skutečnosti, že tento lék díky tomu, že odstraňuje amyloid z mozku, bude mít velmi pravděpodobně i klinický benefit pro léčené pacienty. Schválen byl pro pacienty s mírnou kognitivní poruchou a mírnou demencí při Alzheimerově nemoci (9, 10, 11).

Druhým lékem této skupiny je již zmíněný lecanemab schválený FDA v lednu 2023 s výhradami, ale který již v červenci 2023 získal plné schválení, a to na základě studie CLARITY-AD, která prokázala 27–50 % zpomalení klinické progresu v různých parametrech kognice a soběstačnosti. Rozdíl efektu u tohoto preparátu oproti aducanumabu se vysvětluje tím, že lecanemab působí spíše na rozpustné amyloidové protofibrily, zatímco aducanumab spíše na již agregovaný amyloid. Lecanemab je nyní schválen ke klinickému použití také v Japonsku (9, 12, 13, 14).

Třetím častěji zmiňovaným lékem této skupiny je donanemab (který ovlivňuje spíše pyroglutaminovou modifikaci amyloidu beta). Studie TRAILBLAZER\_ALZ2 prokázala 35 % redukci klinické deteriorace (jak kognitivních funkcí, tak soběstačnosti) u lidí, kterým byl podáván donanemab. Bližší analýzou dat se dále ukázalo, že z léčby profitují nejvíce lidé s nejméně pokročilou Alzheimerovou nemocí, tedy s mírnou kognitivní poruchou, zatímco u pacientů jejichž úroveň MMSE byla pod 22 bodů byly klinické výsledky významně horší (9, 15, 16, 17).

Pro to, aby bylo možné správně a bez diskriminace (nedostupností specializovaného centra, odlehlostí bydliště atd.) indikovat pacienty k této léčbě, je zapotřebí provést vyšetření u zájemců o léčbu z velké skupiny

lidí s mírnou demencí a také s mírnou kognitivní poruchou, což přináší další náklady. Tato úskalí jsou v současné době velmi zevrubně zvažována nejen Evropskou lékovou agenturou, od které se očekává schválení lecanemabu a donanemabu ke klinickému použití, ale také ze strany ministerstev zdravotnictví členských zemí Evropy (protože Evropa nemá společnou koordinaci zdravotní péče) a samozřejmě i společností, které se touto problematikou zabývají jak z pozice odborníků (neurologů, psychiatrů, geriatrů, sester a dalších zdravotnických profesí), tak zejména z pozice samotných pacientů s Alzheimerovou nemocí a jejich blízkých (9).

Pro lidi s Alzheimerovou nemocí představují tyto léky novou nadějí, protože prokazují, že progresi Alzheimerovy nemoci lze efektivně zpomalit (a to o 20 až 40 procent či dokonce více v průběhu 18 měsíců) (9).

Ale pro naplnění této naděje je zapotřebí změna postoje paradigmatu a přístupu k problematice demencí. Nového významu nabývá již mnohokrát potvrzená potřeba dřívější diagnózy Alzheimerovy nemoci. Potřebu včasné diagnózy jsme zdůvodňovali dříve zejména potřebou nastavení správných opatření a rozhodnutí společně s člověkem s demencí, možností zavedení preventivních opatření, adekvátních psychosociálních intervencí a symptomatické léčby a co nejdelšího zachování dobré kvality života jak pacienta, tak jeho blízkých. První zkušenosti z léčby protiamyloidovými léky však přinášejí další aspekt a imperativ – léčba bude pravděpodobně účinná ve velmi raných stádiích demence, tehdy bude mít efekt, který může být (a pravděpodobně bude) v pozdějších stádiích sporný.

Přes opakované výzvy alzheimerovských společností, výzvy a informace ze strany orgánů veřejného zdraví, strategické plány a veškerá další opatření nemůžeme být s diagnostikou Alzheimerovy nemoci či jiných onemocnění způsobujících demencí spokojeni. Je známo, že u starších lidí uplynou 2–3 roky od prvních nepochybných kognitivních symptomů tzv. typické demence a u mladších lidí je tato situace ještě horší, a to i s ohledem na častější atypické formy demence. Všeobecně tak dochází k tomu, že až 60 % lidí s Alzheimerovou nemocí není diagnostikováno vůbec či až ve

fázi rozvinuté či dokonce pokročilé demence (9). Diagnóza demence vychází v převážné většině případů z klinického obrazu, vyloučení ostatních příčin kognitivní poruchy a základního zobrazení mozku (zpravidla CT či NMR). To vede k častým nepřesnostem v diagnóze.

Východiskem nastavení protiamyloidové léčby je pokročilá a precizní diagnostika Alzheimerovy nemoci, která vychází z doporučení expertů NIA-AA (National Institute on Ageing – Alzheimer's Association), a která na základě vyšetření mozkomíšního moku a PET scanu definuje kromě klinických stadií demence při Alzheimerově nemoci také tzv. preklinické fáze a mírnou kognitivní poruchu při Alzheimerově nemoci.

Právě mírná kognitivní porucha a mírná demence při Alzheimerově nemoci, které jsou potvrzené vyšetřením mozkomíšního moku a PET scanem, jsou indikovány k anti-amyloidové léčbě.

Jaká je tedy současná situace a výhledy na užití těchto léků v běžné praxi? Samozřejmě bude zapotřebí delšího sledování a také sledování poměru benefitu této léčby a jejích potenciálních nebezpečí a nežádoucích účinků.

Vedlejší efekty zahrnují otoky mozku a mikrokrevácení, které jsou relativně časté (vyskytují se téměř u třetiny účastníků klinických studií) (18). Tyto efekty shrnujeme pod pojmem „Amyloid-Related Imaging Abnormalities“ – ARIA, které probíhaly zpravidla asymptomaticky. U 2–3 % léčených se však projevily závažnější vedlejší účinky – křeče a cévní mozkové příhody. CMP zejména u pacientů s vyšším rizikem (které představují například dvě ApoE4 allele, některá antikoagulancia a podobně) proto například FDA doporučuje před nasazením lecanemabu genetické vyšetření ApoE. Vzhledem k tomu, že nežádoucí vedlejší účinky jsou častější zejména zpočátku po nastavení léčby, doporučuje FDA také pravidelné provádění NMR vyšetření, a to každé 3 měsíce v prvním roce léčby (9).

Indikační spektrum pro antiamyloidovou léčbu, jak je již výše uvedeno, je u těchto preparátů zatím velmi úzké. Jedná se o mírnou kognitivní poruchu a mírnou demenci v diagnosticky precizně potvrzené Alzheimerovy nemoci.

Kromě toho však existují bohužel další závažné bariéry.

Lze asi souhlasit s argumentem Alzheimer Europe (9), že současné systémy zdravotní péče nemají dostatek zdrojů ani kapacit k tomu, aby zajistily spravedlivý přístup k anti-amyloidové terapii pro všechny, kteří z ní mohou a chtějí profitovat. První bariérou je nepochybně vysoká cena léků samotných (25 000–50 000 euro za rok). Léčba však vyžaduje další postupy, které samozřejmě nesou další náklady, jde například o ceny vstupních vyšetření, genetického testování a průběžného monitorování postupu léčby, které tyto náklady zdvojnásobí až ztrojnásobí. Alzheimer Europe odhaduje, že v současné době by z antiamyloidové léčby mohlo v Evropě profitovat 5,4 milionu lidí. Léčba by se jim však měla dostat včas, protože prodlení přináší klinickou deterioraci, a tedy i horší efekt léčby. Pokud by se zvažovalo, že se lidé mají podílet na úhradě této léčby, dojde logicky k tomu, že bude léčba dostupná jen pro bohaté, což v tomto měřítku výrazně naruší princip ekvity, který je v Evropě považován za základní etický princip ve zdravotní péči.

Současné výsledky výzkumu antiamyloidových léků pravděpodobně představují pro mnohé určité zklamání, protože, jak jsme již uvedli, se jedná o léky, které mají nepochybně zatím dosti nežádoucích účinků, jejich aplikační cesta není jednoduchá (jedná se zpravidla o infuzní podání, a to každé dva týdny u lecanemabu), jsou velmi drahé, což zejména v kontextu potřeby jejich dlouhodobé aplikace představuje zásadní problém, a navíc k nastavení léčby je zapotřebí potvrzení, že se jedná skutečně o patologii amyloidové cesty, což vyžaduje relativně nákladné a náročné vyšetření, které je zatím zpravidla prováděno ve specializovaných centrech (jedná se o vyšetření mozkomíšního moku a PET scanu, eventuálně o další vyšetření, včetně genetického testování, což může způsobit určitý další stres pro pacienty a podobně) (9).

Rozhodnutí EMA o využití těchto léků v klinické praxi se tedy netrpělivě očekává a nepochybně nebude jednoduché vzhledem ke komplexnosti celé problematiky. Nebude jednoduché ani další rozhodování o zavedení těchto léků do klinické praxe. Nicméně již nyní lze konstatovat, že ve výzkumu Alzheimerovy nemoci a v péči o lidi s demencí všeobecně se jedná o významný krok. Po mnoha letech



opakovaných zklamání se jedná o reálnou naději. Existence výše uvedených léků znamená a potvrzuje, že Alzheimerovu nemoc jako nejčastější příčinu demence lze skutečně zpomalit a snad bude možné ji zastavit. Po mnoha letech zklamání je tu tedy reálná naděje na další léky, které třeba nebudou tak drahé a nebudou mít tolik nežádoucích efektů a které bude možné využívat v daleko širším měřítku než tyto tři zmíněné preparáty. Lze to asi přirovnat k vývoji letacích strojů, kdy po mnoha neúspěšných pokusech vzletlo první letadlo. Sice extrémně drahé a bez dlouhého doletu, ale jeho existence byla potvrzením, že se naplňuje jedno zdánlivě marné a mnohokrát zklamání očekávání.

I přes stávající a další očekávaný pokrok ve vývoji nových léků Alzheimerovy nemoci bychom však měli pamatovat na to, že v našich zemích žije mnoho lidí s klinicky rozvinutým syndromem demence (180 000 lidí v České republice) a že mnoha lidem s počínající demencí není dosud zajištěna správná a včasná diagnóza, poskytnuto dostatek informací, postdiagnostická podpora, symptomatická terapie a provázení jak pacientů, tak jejich rodinných příslušníků celou cestou progresu Alzheimerovy nemoci či jiné příčiny syndromu demence. I tito lidé potřebují moderní léčbu.

Dosavadní možnosti léčby jsou pouze symptomatické a jak vývoj nových léčiv ukazuje, pro mnohé pacienty, zejména s pokročilejšími formami demence, bude tento přístup ještě po dlouhou dobu stále jedinou možností. I přes dosavadní nedostupnost léků, které průběh Alzheimerovy nemoci modifikují, máme mnoho možností, jak zachovat či zlepšit kvalitu života pacienta a jeho rodinných pečujících, ale i usnadnit péči v zařízeních dlouhodobé péče, kde pobývají pacienti s pokročilými formami demence. V první řadě se jedná o včasnou s správnou diagnózu, která je nutným předpokladem a východiskem správné péče. Případy typické demence při

Alzheimerově nemoci by měli diagnostikovat praktičtí lékaři, atypické demence by měly být konzultovány s neurology, pacientů s kognitivními poruchami a změnami chování se pravděpodobně nejlépe ujmou psychiatři a pacientů vyššího věku s kognitivní poruchou a komorbiditami nejspíše geriatři. Nicméně žádné pevné hranice mezi těmito kompetencemi nejsou a všichni výše jmenovaní lékaři jsou nepochybně kompetentní k tomu, aby sami či s konziliární pomocí jiných odborností nastavili a uskutečnili diagnostický proces, a to ve spolupráci a podle přání pacienta a dle jeho volby i volby blízkých, kteří jej podporují. Důležitým krokem je sdělení diagnózy a podpora, která zahrnuje také poskytnutí potřebných informací o možných dalších službách a jiných potřebných krocích, které by pacient měl učinit (předem vyslovená přání, další rozhodnutí důležitá pro jeho další život a s ohledem na prognózu onemocnění atd.) (19, 20). Z pohledu farmakoterapie je vhodné včas nastavit terapii kognitivní (inhibitory acetylcholinesterázy) a postupně a dostatečně jejich dávkování vytitrovat. Je vhodné využít i memantin, a to v případě intolerance inhibitory acetylcholinesterázy, ale také v kombinaci terapii, ze které mohou mnozí pacienti profitovat. Bylo prokázáno, že dostatečné dávkování kognitivní memantinu, popřípadě jejich kombinace působí příznivě nejen na zlepšení kognitivního deficitu a s tím úzce související soběstačnosti, ale také na zmírnění některých behaviorálních a psychologických příznaků. Je to vcelku logické, protože mnohé z těchto příznaků souvisejí se zhoršenou orientací a pochopením určitých situací a jejich zlepšení může odstranit i tyto příznaky. Odstranění vyvolávající příčiny a adekvátní psychosociální intervence by měly být vždy prvním krokem a první úvahou v řešení behaviorálních a psychologických příznaků demence. Může se jednat například o bolest, která může být triggerem nočního neklidu, který po adekvát-

ním nastavení analgetické terapie u pacientů ustoupí. Naopak antipsychotika a jiné léky s tlumivým potenciálem, ke kterým se bohužel velmi často sahá zejména u pacientů v ústavní péči, by měly být výhradně dočasným řešením situací, které nelze jiným způsobem řešit a kde selhaly jiné farmakologické a zejména nefarmakologické alternativy.

## Závěr

V současné době rozumíme pod pojmem moderní farmakoterapie Alzheimerovy nemoci využití všech dostupných možností, jak co nejefektivněji symptomaticky ovlivnit příznaky tohoto onemocnění, tedy postupně se rozvíjejícího syndromu demence. Jde zejména o kognitiva a memantin, které po mohou po určitou dobu příznivě ovlivnit nejen kognitivní funkce, ale i zmírnit některé psychologické příznaky a změny chování a do určité míry i zlepšit soběstačnost pacienta. Dále je důležité pamatovat na širší souvislosti a faktory, které mohou některé z příznaků přisuzovaných demenci zhoršovat či dokonce provokovat. Komplexní problematiku představují zejména změny a poruchy chování, kterým je třeba věnovat adekvátní pozornost a léčit zejména jejich vyvolávající příčiny. Jde zejména o bolest, jejíž zvládnutí je u lidí s demencí důležité a často opomíjené. Součástí moderní farmakoterapie je také eliminace léků s anticholinergním účinkem a rezervovanost v používání antipsychotik a léků s tlumivým potenciálem, které by měly být používány pouze tam, kde selhaly možnosti nefarmakologických intervencí. Farmakoterapie Alzheimerovy nemoci (stejně jako psychosociální přístupy) se tedy v současné době zaměřuje na symptomatickou fázi, na syndrom demence. Anti-amyloidová terapie představuje naději, že bude možné Alzheimerovu nemoc zastavit či významně zpomalit ještě v době, kdy k rozvoji syndromu demence nedošlo.

## LITERATURA

1. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs & aging* 1999;365-375.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125.

3. Meijer E, Casanova M, Kim H, et al. Economic costs of dementia in 11 countries in Europe: Estimates from nationally representative cohorts of a panel study. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;20:100445.
4. Jönsson L, Tate A, Frisell O, et al. The costs of dementia in Europe: an updated review and meta-analysis. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(1):59-75.
5. Fagundes DF, Costa MT, da Silva Alves BB, et al. Prevalence of dementia in long-term care institutions: a meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2021;70(1):59-67.

6. Jiráček R, Holmerová I, Borzová C, et al. Demence a jiné poruchy paměti. Grada Publishing a.s., 2009.
7. Bajtošová R, Holmerová I, Rusina R. Nové pohledy na léčbu demence. *Neurol. praxi* 2021;22(3):194-200.
8. Pickett J, Bird C, Ballard C, et al. A roadmap to advance dementia research in prevention, diagnosis, intervention,

and care by 2025. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(7):900-906.

9. Bradshaw AC, Georges J. Anti-Amyloid Therapies for Alzheimer's Disease: An Alzheimer Europe Position Paper and Call to Action. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2024;11(2):265-273.

10. Wojtunik-Kulesza K, Rudkowska M, Orzel-Sajdłowska A. Aducanumab – hope or disappointment for Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4367.

11. Heidebrink JL, Paulson HL. Lessons Learned from Approval of Aducanumab for Alzheimer's Disease. *Annual Review of Medicine*. 2024;75:99-111.

12. Monfared AAT, Ye W, Sardesai A, et al. A path to improved Alzheimer's care: simulating long-term health outcomes of

lecanemab in early Alzheimer's disease from the CLARITY AD trial. *Neurology and Therapy*. 2023;12(3):863-881.

13. Volloch V, Rits-Volloch S. Effect of lecanemab in early Alzheimer's disease: mechanistic interpretation in the amyloid cascade hypothesis 2.0 perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2023;93(4):1277-1284.

14. Cohen S, van Dyck SH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's disease*. 2023;10(4):771-777.

15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.

16. Cummings J, Cammann D, Powell J, et al. Anti-amyloid

monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease. *BioDrugs*. 2024;38(1):5-22.

17. Atri A, Wessels A, Doty E, et al. Clinical Relevance of Donanemab Treatment (S1.004). *Neurology*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2024;102:17(supplement 1).

18. Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain*. 2023;146(11):4414-4424.

19. Holmerová I, Baláčková N, Baumanová M, et al. Strategie České alzheimerovské společnosti P-PA-IA. *Geriatie a gerontologie*. 2013;2(3):158-164.

20. Holmerová I. Case management v péči o lidi žijící s demencí: koordinace péče zaměřená na člověka. *Fakulta humanitních studií Univerzity Karlovy*, 2018.