

Understanding Young-Onset Dementia

Citation for published version (APA):

Hendriks, S. (2022). *Understanding Young-Onset Dementia: epidemiology, recognition and care use*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20221111sh>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20221111sh](https://doi.org/10.26481/dis.20221111sh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY

Young-onset dementia (YOD) is defined as persons having an onset of dementia symptoms before the age of 65 years. It affects persons in an active life phase, where they may still be employed and fulfill societal roles or family obligations. Therefore, the burden of YOD is high. Although there have been numerous studies on late-onset dementia (LOD), research on YOD, especially epidemiological research, is scarce. In part I of this thesis we therefore aimed to increase our understanding of the epidemiology of YOD by investigating risk factors, prevalence and incidence of YOD.

Persons with YOD present very heterogeneous first symptoms, ranging from personality changes to cognitive problems, or even language, motor or visual problems. This large heterogeneity of symptoms results in a significant diagnostic delay. Furthermore, persons with YOD require specialized post-diagnostic care to meet the age-appropriate needs they have. Usually, dementia care is tailored to elderly persons, who are in a different life phase related to different care needs. GPs, case managers and other healthcare professionals are responsible for accurate and timely care. In part II of this thesis we aimed to investigate with which symptoms persons with YOD present themselves at the general practice (GP). Additionally, we aimed to provide insight in the initiation of care use and the factors influencing the care use after diagnosis as reported by the GP.

Part I – the epidemiology of young-onset dementia

In part I we explored risk factors, prevalence and incidence of YOD. In **chapter 2** we used the UK Biobank prospective cohort study to analyze several risk factors of YOD. Here, we found formal education, socioeconomic status, Apolipoprotein E-status, alcohol use, alcohol intoxication, social isolation, vitamin D deficiency, high C-reactive protein levels, handgrip strength (as a proxy for physical frailty), hearing impairment, orthostatic hypotension, stroke, diabetes, heart disease and depression were significantly associated with YOD. Alcohol use, higher formal education and lower physical frailty (i.e., higher handgrip strength) were associated with lower incidence of YOD, whereas the other factors showed increased risk of YOD. Although alcohol use, both medium and heavy use, lowered the risk of YOD compared to abstainers, alcohol intoxication showed increased risk of YOD. This raises questions and a need for further research to clarify these results. This study showed that several factors are associated with YOD, including some modifiable

factors. This highlights the potential to decrease the risk of YOD when these risk factors are targeted. However, further exploration of risk factors for YOD is necessary, to identify whether some factors are more important for YOD than LOD, to study their relationship with specific subtypes of YOD and to investigate the underlying mechanisms of these factors.

In **chapter 3 and 4** we conducted systematic reviews to investigate the prevalence and incidence of YOD. The literature search resulted in 95 articles on the prevalence of YOD, and 61 articles on the incidence of YOD. The meta-analyses showed an age-standardized prevalence estimate of 119/100,000 population in the age range 30-64 years. The age standardized incidence rate was 11/100,000 person-years. These numbers translate to a total of 3.9 million persons living with YOD worldwide, and 370,000 new cases each year. Both prevalence estimates and incidence rates were highest for Alzheimer's dementia, followed by vascular dementia and frontotemporal dementia. Prevalence was similar between men and women, although incidence was slightly higher in the highest age band for men compared to women. Heterogeneity between studies in both systematic reviews was high. Meta-regression showed that heterogeneity in prevalence estimates was partly explained by variability in included age ranges, sample sizes and study methodology. Meta-regression of the incidence rates showed that geographic location partly explained this heterogeneity. Although prevalence and incidence estimates in low-income countries and lower age ranges are still scarce, these results could already aid policy makers to organize more tailored healthcare for people with YOD.

Part II - the healthcare trajectory of young-onset dementia

In part II we aimed to get a better understanding of the healthcare trajectory of persons with YOD within the General Practice (GP). For this, we used patient files from the Research Network Family Medicine (RNFM) primary care register. In **chapter 5** we explored the pre-diagnostic phase of YOD. A case-control study was conducted where 89 persons with YOD (the cases) were compared to 162 age- and sex-matched persons without YOD (the controls). All symptoms and observations that were entered in the patient files up to five years before diagnosis were extracted and classified into symptom categories. With Generalized Equation Estimation analyses, symptom categories' time-trajectories were analyzed. Here, we found cognitive symptoms were already more common in persons with YOD five years before diagnosis, affective symptoms were more common four years before

diagnosis, social symptoms three years before diagnosis, behavioral symptoms two years before diagnosis and disturbances in daily life one year before diagnosis. Furthermore, the ROC-curve suggested that reporting two or more symptom categories at the GP gave the best trade-off between sensitivity (85%) and specificity (77%), for the highest percentage of correctly diagnosed persons. These results imply that persons with YOD indeed present different at the GP already five years before diagnosis, showing that earlier recognition may be possible. However, it may still be difficult for GPs to use these symptom categories to distinguish people with YOD, since the symptoms also occur in other syndromes such as depression or burn-out. Future research should therefore aim to investigate single symptoms and combinations of symptoms which could help the GP recognize YOD earlier.

In **chapter 6** the diagnosis and initiation of care use of people with YOD was examined. Again, patient files from the RNFM study were used to extract information on the initiation of care. Here, we found that consultations with family or other caregivers who expressed their worries were the main trigger for GPs to refer persons for diagnosis by a specialist. However, underlying neurological diseases such as Parkinson's disease made it difficult for GPs to relate the symptoms to dementia, leading to a delay in referral for follow-up.

Most persons (72%) were assigned a case manager after diagnosis of YOD, mostly in the first year after diagnosis. Reasons for not arranging a case manager were that the GP was not aware of their responsibility to refer, or persons with YOD refused case management. In total, 42.7% of the persons started day care and 44% were admitted to a care home. Of the persons with a case manager, 35.8% were admitted to a care home, while 63.6% of the persons without a case manager were admitted to a care home. Reasons for day care or admission to a care home were relieving caregiver burden, behavioral problems or an unmanageable situation at home. Reasons for not starting day care or admission to a care home were death or reluctance from the persons with YOD or their caregivers. GPs should address reluctance of persons with YOD or their caregivers by emphasizing meaningful dementia healthcare.

General discussion and conclusions

Our findings provide important insights into the epidemiology, pre- and post-diagnostic phase of YOD, thereby contributing to a better understanding of YOD. Overall, the research in this thesis was aimed at increasing awareness of YOD. Results that were presented can inform policy makers, healthcare professionals and the general public to improve recognition, healthcare facilities and their understanding of YOD. Ultimately, this leads to a better quality of life for the persons with YOD and their caregivers. However, most research described in this thesis is novel, since research into the epidemiology of YOD is still in its infancy. The findings of this thesis should therefore also encourage future research on the epidemiology and recognition of YOD, by using the opportunities that arise with new large middle-aged cohort studies optimally.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

We spreken van dementie op jonge leeftijd, wanneer de eerste symptomen van dementie beginnen voor het 65^e levensjaar. Mensen zitten dan nog in een actieve levensfase, waarbij ze nog participeren op de arbeidsmarkt, sociale verplichtingen en jonge families hebben. Dit zorgt ervoor dat de impact van dementie op jonge leeftijd groot is. Hoewel er al veel onderzoek gedaan is naar dementie bij oudere mensen, is onderzoek naar dementie bij jonge mensen, met name epidemiologisch onderzoek, schaars. Het doel van deel I van dit proefschrift was om onze kennis van dementie op jonge leeftijd te vergroten door epidemiologisch onderzoek te doen naar risicofactoren, prevalentie en incidentie van dementie op jonge leeftijd.

Personen met dementie op jonge leeftijd kunnen een breed scala aan vroege symptomen vertonen. Voorbeelden van deze symptomen zijn persoonlijkheidsveranderingen, cognitieve problemen, taal-, motorische- of visuele problemen. Deze grote verscheidenheid aan eerste symptomen zorgt ervoor dat dementie op jonge leeftijd moeilijk te herkennen is, met als gevolg dat vaak pas laat een diagnose wordt gesteld. Ook hebben mensen met dementie op jonge leeftijd passende post-diagnostische zorg nodig, die aansluit bij hun leeftijdsspecifieke behoeften. De huidige dementiezorg is vaak gericht op de behoeften van oudere mensen met dementie, die in een andere levensfase zitten en daarom ook andere behoeften hebben. Jonge mensen met dementie worden door huisartsen, casemanagers en andere zorgprofessionals begeleid. Deze zorgprofessionals moeten goed kunnen indiceren wanneer en welke zorg het beste past bij de persoon met dementie op jonge leeftijd en zijn naasten. In deel II van dit proefschrift is daarom onderzocht met welke vroege symptomen jonge mensen met dementie bij de huisarts komen in de jaren voor de diagnose. Om meer inzicht in het opstarten van post-diagnostische zorg te krijgen, hebben wij in dit proefschrift onderzocht welke soorten zorg de huisarts rapporteert voor de persoon met dementie op jonge leeftijd na de diagnose. Ook hebben we onderzocht welke factoren van invloed waren op het wel of niet opstarten van deze zorg.

Deel I – de epidemiologie van dementie op jonge leeftijd

In deel I van dit proefschrift hebben we de risicofactoren, prevalentie en incidentie van dementie op jonge leeftijd onderzocht. In **hoofdstuk 2** hebben we gebruik gemaakt van data uit de UK Biobank studie, een prospectieve cohortstudie, om te analyseren welke risicofactoren er zijn voor dementie op jonge leeftijd. De resultaten toonden aan dat opleiding, socio-economische status, Apolipoproteïne E status,

alcoholgebruik, alcoholintoxicatie, sociale isolatie, handknijpkracht (als indicator voor fysieke kwetsbaarheid), vitamine D deficiëntie, hoge levels van het C-reactief proteïne, gehoorverlies, orthostatische hypotensie, beroerte, diabetes, hart ziektes en depressie geassocieerd zijn met het krijgen van dementie op jonge leeftijd. Alcoholgebruik, een hogere opleiding en een hoge handknijpkracht (dus lage fysieke kwetsbaarheid) zorgden voor een afname van het risico op dementie op jonge leeftijd, terwijl de andere factoren zorgden voor een toename van het risico op dementie op jonge leeftijd. Zowel matig als zwaar alcoholgebruik bleek een verlaagd risico te geven ten opzichte van geheelonthouding van alcohol, terwijl alcoholintoxicatie een verhoogd risico gaf. Dit roept vragen op die nader onderzoek behoeven. Toch laten deze resultaten zien dat er naast alcohol gebruik nog verschillende factoren geassocieerd zijn met dementie op jonge leeftijd, waaronder ook modificeerbare factoren. Dit indiceert dat het risico op dementie op jonge leeftijd potentieel verkleind kan worden als deze risicofactoren aangepakt worden. Wel is er nog verder onderzoek nodig om de gevonden factoren te valideren, om hun associatie met verschillende subtypen van dementie te onderzoeken en om onderliggende mechanismen van deze factoren in kaart te brengen.

In **hoofdstuk 3 en 4** hebben we twee systematische reviews uitgevoerd, één over de prevalentie en één over de incidentie van dementie op jonge leeftijd. De zoekstrategie in de literatuur leverde 95 artikelen op over de prevalentie en 61 artikelen over de incidentie. Resultaten uit deze artikelen werden geanalyseerd middels een meta-analyse. Dit resulteerde in een leeftijd gestandaardiseerde prevalentie van 119/100,000 personen in de leeftijdscategorie 30-64 jaar. De leeftijd gestandaardiseerde incidentie was 11/100,000 persoonsjaren. Deze prevalentie en incidentie vertalen zich naar 3.9 miljoen mensen met dementie op jonge leeftijd wereldwijd, en 370,000 nieuwe gevallen van dementie op jonge leeftijd per jaar. Zowel de prevalentie als de incidentie waren het hoogst voor dementie van het Alzheimer type, gevolgd door vasculaire dementie en fronto-temporale dementie. De prevalentie was vergelijkbaar voor mannen en vrouwen, hoewel de incidentie lichtelijk hoger was voor mannen in de hoogste leeftijdscategorie (60-64 jaar). Heterogeniteit tussen de geïnccludeerde studies was hoog in beide reviews, waardoor meta-regressie analyses werden toegepast. Resultaten van deze analyses lieten zien dat de heterogeniteit in prevalentie studies deels verklaard kon worden door variabiliteit in geïnccludeerde leeftijdsgroepen, steekproefomvang en onderzoeksmethodologie. Meta-regressie van de incidentie studies liet zien dat topografische locatie de heterogeniteit deels verklaarde. Hoewel prevalentie en incidentie schattingen in lage inkomenslanden

en lage leeftijdsgroepen nog steeds schaars zijn, kunnen de resultaten van deze reviews gebruikt worden door beleidsmakers om adequate zorg voor mensen met dementie op jonge leeftijd te organiseren.

Deel II – Zorgpaden voor dementie op jonge leeftijd

Onderzoek in deel II van dit proefschrift probeert een beter beeld te schetsen van de zorgpaden voor dementie op jonge leeftijd gezien vanuit de huisarts. Hiervoor hebben we gebruik gemaakt van patiëntendossiers uit het Research Network Family Medicine (RNFM) register. In **hoofdstuk 5** werd de pre-diagnostische fase van dementie op jonge leeftijd onderzocht. Een patiënt-controle onderzoek werd uitgevoerd waarin 89 patiënten met dementie op jonge leeftijd werden vergeleken met 162 controles die dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht hadden, maar geen dementie op jonge leeftijd kregen. Alle symptomen en observaties die door de huisarts in het patiëntendossier waren gerapporteerd in de vijf jaar voor de diagnose dementie op jonge leeftijd werden uit de dossiers gehaald en gecategoriseerd in symptoom categorieën voor zowel de patiënten als de controles. Met Generalized Equation Estimation analyses werd het tijdstraject van de symptoom categorieën geanalyseerd. Deze analyses lieten zien dat cognitieve symptomen al vijf jaar voor diagnose significant vaker voorkwamen bij de personen met dementie op jonge leeftijd vergeleken met de controlegroep. Affectieve symptomen kwamen significant vaker voor vier jaar voor diagnose, sociale symptomen drie jaar voor diagnose, gedragsymptomen twee jaar voor diagnose en achteruitgang in het dagelijks functioneren een jaar voor diagnose. Bovendien liet de ROC-curve zien dat bij een afkappunt van twee of meer gerapporteerde symptoomcategorieën in de vijf jaar voor diagnose de hoogste sensitiviteit (85%) en specificiteit (77%) werd bereikt, in samenhang met het hoogste aantal correct gediagnosticeerde personen. Deze resultaten impliceren dat personen met dementie op jonge leeftijd zich inderdaad al vijf jaar voor diagnose anders kunnen presenteren bij de huisarts dan personen in dezelfde leeftijd die geen dementie op jonge leeftijd ontwikkelen. Ondanks deze bevindingen blijft het erg moeilijk voor de huisarts om mensen met dementie op jonge leeftijd te herkennen, omdat veel van de gevonden symptomen ook voorkomen bij mensen met andere aandoeningen, zoals depressie of burn-out. Vervolgonderzoek is daarom nodig om meer gedetailleerd in kaart te brengen welke symptomen vaker bij dementie op jonge leeftijd voorkomen om vroege signalering door de huisarts te verbeteren.

In **hoofdstuk 6** is het diagnostisch traject en het starten van zorggebruik van personen met dementie op jonge leeftijd onderzocht. Hiervoor werden weer

patiëntendossiers van het RNFM-register gebruikt. Informatie over het starten van zorg gebruik werd verzameld uit de dossiers en geanalyseerd. Hier vonden we dat een heteroanamnese met een naaste van de persoon met dementie op jonge leeftijd de voornaamste reden voor een huisarts was om een patiënt door te sturen naar een specialist voor verdere diagnostiek. Daarentegen maakte het hebben van andere neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Parkinson het moeilijk voor de huisarts om symptomen te relateren aan dementie, waardoor de diagnose vertraagde.

De meeste personen (72%) kregen een casemanager na de diagnose dementie op jonge leeftijd, in de meeste gevallen binnen één jaar na de diagnose. Redenen waarom personen geen casemanager kregen waren: de huisarts had niet in de gaten dat hij of zij degene was die een casemanager moest aanstellen, of personen met dementie op jonge leeftijd vonden casemanagement niet nodig. In totaal kregen 42.7% van de personen een vorm van dagbesteding en 44% werd opgenomen in een verpleeghuis. Van de personen met dementie op jonge leeftijd die wel een casemanager hadden werd 35.8% opgenomen in een verpleeghuis, terwijl van de personen die geen casemanager hadden 63.6% opgenomen werd in een verpleeghuis. Redenen voor deze vormen van zorg waren verlichting voor de mantelzorger, gedragsproblemen of een onhandelbare thuissituatie. Redenen om geen gebruik te maken van deze zorg waren het overlijden van de persoon met dementie op jonge leeftijd, of terughoudendheid van de persoon met dementie op jonge leeftijd of zijn mantelzorger. Huisartsen kunnen deze terughoudendheid ondervangen door erachter te komen wat de onderliggende reden voor de terughoudendheid is, en te benadrukken dat dementiezorg een waardevolle en positieve bijdrage aan het leven van de persoon met dementie op jonge leeftijd en mantelzorgers kan geven.

Algemene discussie en conclusie

De resultaten van dit proefschrift geven belangrijke inzichten en verbeterde kennis van de epidemiologie, pre-diagnostische en post-diagnostische fase van dementie op jonge leeftijd. Het algemene doel van dit proefschrift was om meer bewustzijn te creëren voor dementie op jonge leeftijd, door te onderzoeken welke factoren invloed hebben op het ontstaan van dementie op jonge leeftijd, hoeveel mensen er dementie op jonge leeftijd hebben, en inzicht te krijgen in eerste symptomen en de zorgpaden van dementie op jonge leeftijd. De bevindingen kunnen beleidsmakers,

zorgprofessionals en het algemene publiek informeren om herkenning, zorg en het begrip voor dementie op jonge leeftijd te verbeteren. Dit alles draagt bij aan een betere kwaliteit van leven voor de mensen met dementie op jonge leeftijd en hun naasten.

Onderzoek naar de epidemiologie van dementie op jonge leeftijd staat nog in de kinderschoenen, waardoor een groot deel van het onderzoek gepresenteerd in dit proefschrift vernieuwend is. De resultaten van dit proefschrift zouden vervolgonderzoek naar de epidemiologie en herkenning van dementie op jonge leeftijd moeten aanmoedigen. Nieuwe cohortstudies met mensen van middelbare leeftijd bieden nieuwe kansen om gedetailleerd vervolgonderzoek te doen naar deze doelgroep en zo meer zicht te krijgen in de epidemiologie, tijdige herkenning en zorgpaden van dementie op jonge leeftijd.