



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob: een jaar later

van Gool, W.A.; Meijerink, P.H.S.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
van Gool, W. A., & Meijerink, P. H. S. (1997). De ziekte van Creutzfeldt-Jakob: een jaar later. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 613-615.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob; een jaar later

W.A.VAN GOOL EN P.H.S.MEIJERINK

Er is nu een jaar verstreken sinds de Britse regering bekend maakte dat er mogelijk een verband is tussen de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJ) en de gekke-koeienziekte (boviene spongiforme encefalopathie (BSE)). In dat turbulente jaar was CJ wekenlang het gesprek van de dag in de Europese politiek, in de gezondheidszorg en bij de slager. Berichten over een dreigende epidemie van enorme omvang werden afgewisseld met geruststellender geluiden. In dit artikel geven wij een overzicht van de ontwikkelingen sinds eind maart 1996.

DE NIEUWE VARIANT VAN DE ZIEKTE VAN CREUTZFELDT-JAKOB

De publicatie over 10 opvallend jonge patiënten met CJ die de basis vormde voor alle opwinding, kan gekarakteriseerd worden als een onderzoek van een patiëntengroep met historische controles.¹ In het algemeen kan aan dergelijk onderzoek weinig bewijskracht worden toegekend bij de afgrenzing van een nieuwe ziekte-entiteit of het postuleren van een specifieke etiologie. De publicatie paarde een verstrekkende maatschappelijke invloed aan grote wetenschappelijke onzekerheid.² Zo was het aanvankelijk onduidelijk of het opvallende neuropathologische beeld met eosinofiele plaques omgeven door een zone met spongiforme veranderingen louter toegeschreven zou kunnen worden aan de jeugdige leeftijd waarop deze patiënten CJ hadden opgelopen. In de loop van 1996 is nagegaan of relatief jonge CJ-patiënten uit andere landen ook deze 'floride' plaques vertoonden. Bij enkele jonge CJ-patiënten uit Polen werd een dergelijke ophoping van prioneiwit echter niet aangetroffen en ook bij 9 Amerikaanse CJ-patiënten jonger dan 55 jaar werd er niet één met dergelijke plaques gevonden.^{3,4} Deze observaties suggereren dat het bij de 10 Britse patiënten inderdaad gaat om een uitzonderlijk neuropathologisch beeld als uiting van een nieuwe variant van CJ (aangeduid met nvCJ).

Eind januari van dit jaar is het totale aantal patiënten met nvCJ op 17 gekomen (de oorspronkelijke 10 met 6 nieuwe gevallen in Groot-Brittannië en 1 patiënt in Frankrijk).^{5,6} Incidentiecijfers voor CJ laten de laatste jaren noch voor Groot-Brittannië, noch voor Nederland of enig ander land in Europa belangrijke veranderingen zien.^{5,7} In het licht van de grote bezorgdheid een jaar geleden is dat een ontwikkeling die weinigen op dat mo-

ment hadden durven voorspellen. Een definitieve geruststelling kan hier helaas niet aan ontleend worden. Het is mogelijk dat de nvCJ tot nu toe individuen heeft getroffen met een speciale gevoeligheid voor de infectie of personen die op een onbekende manier blootgesteld zijn aan extra veel of extreem infectieus BSE-materiaal. In geval van een geringe hoeveelheid van het BSE-agens met matige infectiviteit bij een gemiddelde gevoeligheid zou de ziekte pas over enige tijd kunnen ontstaan. Volgens sommigen is er over het aantal te verwachten nvCJ-patiënten op dit moment niets zinnigs te zeggen.⁸ Deze mening krijgt onverwachte en waarschijnlijk ook onbedoelde steun vanuit epidemiologische hoek: schattingen van het totale aantal te verwachten nvCJ-patiënten in Groot-Brittannië variëren, afhankelijk van de gehanteerde vooronderstellingen, van 92 tot 80.000.⁹ Het blijft dus belangrijk de epidemiologische ontwikkelingen bij (nv)CJ nauwgezet te volgen. Deze constatering was één van de belangrijkste aanbevelingen van de commissie Prionziekten van de Gezondheidsraad die zich op verzoek van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, boog over prionziekten in Nederland.¹⁰

BSE

De commissie Prionziekten geeft in haar rapport dat eind 1996 verscheen een overzicht van de huidige kennis van spongiforme encefalopathieën en zij concludeert dat in ons land het gevaar van BSE voor de volksgezondheid aanvaardbaar laag is.¹⁰ Nadat in 1986 de eerste gevallen van BSE in Groot-Brittannië werden geconstateerd, steeg het aantal zieke runderen tot circa 3500 per maand ten tijde van het hoogtepunt van de epidemie rond 1992. In totaal zijn er inmiddels 165.000 dieren ten prooi gevallen aan BSE. Op grond van het verloop van de epidemie, die met circa 300 nieuwe ziektegevallen in januari 1997 duidelijk op haar retour is, verwacht men dat de ziekte in 2001 verdwenen zal zijn.¹¹ Dat zal vooral een geruststellende constatering zijn voor iedereen met belangen in de Britse vleesverwerkende industrie. Minder enthousiasme zal men in die kringen kunnen opbrengen voor het alarmerende gegeven dat BSE via de orale route blijkt te kunnen worden overgedragen op geiten en schapen. BSE-infectiviteit werd bij deze dieren zowel in de hersenen als in lymfoïde organen aangetoond zodat, anders dan bij runderen, behalve het centrale zenuwstelsel ook organen zoals de milt en darmen potentieel besmettingsgevaar opleveren.¹² Deze observaties, onder experimentele condities, maken duidelijk dat gericht onderzoek noodzakelijk is naar de mogelijkheid dat ook op de veehouderij of in de wei daadwerkelijk overdracht

Academisch Medisch Centrum, afd. Neurologie, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr.W.A.van Gool, neuroloog; dr.ir.P.H.S.Meijerink, moleculair bioloog.

Correspondentie-adres: dr.W.A.van Gool.

van BSE op schapen heeft plaatsgevonden. Als dit het geval is, dan zal geïnventariseerd moeten worden welke (nieuwe) gevaren dit oplevert voor de volksgezondheid.

Wat de situatie in Nederland betreft, plaatst de commissie een opvallende kanttekening bij de wijd en zijd verkondigde mening dat ons land altijd vrij is geweest van BSE. Op grond van importcijfers en leeftijden van runderen uit het Verenigd Koninkrijk en de BSE-incidentie ter plaatse, concludeert de commissie dat ook in Nederland 'waarschijnlijk enige tientallen' dieren besmet zijn geweest.¹⁰ Het feit dat er in ons land nooit BSE is gemeld, wordt door de commissie beoordeeld 'in het licht van de problemen die de diagnostiek en melding van BSE omringen', zoals zij dit voorzichtig omschrijft. In dit verband is het veelzeggend dat sinds de instelling van aangifteplicht voor scrapie, de spongiforme encefalopathie bij schapen, het aantal meldingen aanmerkelijk is verminderd en zelfs ver achterblijft bij de geschatte incidentie in Nederland.¹⁰ Een minder vrijblijvend en effectiever systeem van bewaking van prionziekten bij dieren is dan ook gewenst.

IS BSE DE OORZAAK VAN NV CJ?

Collinge et al. toonden oktober vorig jaar aan dat de eerder genoemde Britse patiënten zich ook nog in een ander belangrijk opzicht onderscheiden van 'gewone' CJ-patiënten.¹⁵ Prioneiwit komt in drie verschillende vormen voor; het kan op één of twee plaatsen geglycosyleerd zijn of helemaal geen suikergroepen bevatten. Bij de nvCJ-patiënten uit de oorspronkelijke groep overheerst de tweevoudig geglycosyleerde variant van het prioneiwit, terwijl bij patiënten met 'gewone' CJ de enkelvoudig geglycosyleerde vorm het meeste voorkomt. De 'streepjescode' (het elektroforesepatroon) in de gel-elektroforese met vooral het dubbel geglycosyleerde prioneiwit bij nvCJ-patiënten, is hetzelfde als het patroon dat ontstaat na infectie van muizen, katten en apen (makaken) met BSE.¹³ Intracerebrale inoculatie van de makaken met BSE-materiaal gaf bovendien een neuropathologisch beeld dat overeenkomt met dat van nvCJ-patiënten.¹⁴ In brede kring werden deze resultaten geïnterpreteerd als een belangrijke, maar nog steeds indirecte, aanwijzing dat er inderdaad een oorzakelijk verband zou kunnen zijn tussen BSE en nvCJ.

Intracerebrale inoculatie van CJD-materiaal veroorzaakt bij transgene muizen die een humaan prion-gen hebben na circa 200 dagen ziekteverschijnselen. Tot op heden, ruim 650 dagen na inoculatie met BSE-materiaal, hebben zich bij deze muizen nog steeds geen ziektegevallen voorgedaan (dr. J. Collinge, mededeling, 1996 en 1997).¹⁵ Er is echter een probleem met deze ogenschijnlijk geruststellende constatering. De muizen in dit experiment hebben weliswaar een humaan prion-gen, maar de variant van het codon-129-polymorfisme dat indertijd voor de muizen is gekozen, is anders dan bij de nvCJ-patiënten: de 'gehumaniseerde' transgene muizen, die vooralsnog BSE-resistent lijken te zijn, zijn alle homozygoot voor valine. Van de drie mogelijke genotypen 'meth/meth', 'val/val', en 'meth/val', blijken alle nvCJ-patiënten tot nu toe het genotype 'meth/meth' te bezit-

ten, terwijl in de algemene bevolking niet meer dan 35-40% die homozygotie voor methionine heeft.¹⁶ Deze homogeniteit in de nvCJ-groep kan wijzen op een speciale gevoeligheid voor het BSE-agens, die bij de muizen niet tot uiting kan komen.

DIAGNOSTIEK

De onzekerheid over de interpretatie van experimenteel werk onderstreept nog eens de noodzaak van permanente bewaking van het aantal gevallen van (nv)CJ. Hiertoe werd door de Inspectie voor de Gezondheidszorg een commissie ingesteld die toezicht houdt op de incidentie en surveillance van humane prionziekten in ons land. Voor deze bewaking is goede diagnostiek een noodzakelijke voorwaarde. Tot voor kort kon een spongiforme encefalopathie pas na het overlijden met zekerheid gediagnosticeerd worden. Hsich et al. publiceerden in de tweede helft van vorig jaar over de bepaling van het zogenaamde 14-3-3-eiwit in liquor cerebrospinalis bij humane en animale prionziekten.¹⁷ Het 14-3-3-eiwit komt normaal in de hersenen voor, maar niet in de liquor. Voorzover bekend is er geen directe relatie tussen het prioneiwit en dit 14-3-3-eiwit. Bij 96% van de CJ-patiënten werd 14-3-3-eiwit in de liquor aangetoond. Hetzelfde eiwit wordt soms ook na een recent herseninfarct of bij herpesencefalitis in de liquor gevonden en het is dus mogelijk dat 14-3-3 een in biologisch opzicht aspecifieke en algemenere maat voor neuronale schade is. Voor het gebruik bij de klinische diagnostiek is het belangrijker dat 14-3-3-eiwit bij slechts 4% van de patiënten met een dementie door een andere ziekte dan CJ in de liquor werd gevonden.¹⁷ Het is nog niet bekend in welk stadium van CJ deze liquortest positief is en wat de waarde van deze bepaling is in vergelijking met de overige diagnostische informatie, zoals klinisch neurologisch onderzoek, elektro-encefalografie of MRI-afbeelding van de hersenen.¹⁸ De eerste ervaringen in ons land met deze liquortest zijn echter bemoedigend (Laboratorium Neurozintuigen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam). De 14-3-3-test heeft ook bij verschillende diersoorten met spongiforme encefalopathie een sensitiviteit en specificiteit van rond de 90%.¹⁷

Een andere belangrijke ontwikkeling in de diagnostiek van prionziekten is de vaststelling dat ophoping van abnormaal prioneiwit in tonsillen bij schapen reeds in de preklinische fase van scrapie plaatsvindt.¹⁹ Inmiddels werd in postmortaal verkregen tonsilweefsel van een patiënt met nvCJ eveneens stapeling van abnormaal prioneiwit aangetoond.²⁰ Beide ontwikkelingen in de diagnostiek zijn op dit moment vooral belangrijk voor adequate bestrijding van prionziekten bij dieren omdat ze een rol zouden kunnen spelen bij het treffen van selectievere slachtmaatregelen dan tot nu toe het geval is geweest. Mocht zich in Groot-Brittannië of daarbuiten een duidelijke toename van CJ-patiënten (eventueel met een langdurig ziektebeloop) voordoen, dan worden deze diagnostische methoden wellicht ook voor de diagnostiek bij patiënten belangrijk. Dit laatste zal zeker gelden als zich in de toekomst therapeutische mogelijkheden aandienen.

CONCLUSIE

Het afgelopen jaar is de kennis over de overdracht van prionziekten verder toegenomen. Nieuwe diagnostische methoden hebben zich aangediend (liquoronderzoek, tonsilbiopsie). De indirecte aanwijzingen dat er een oorzakelijk verband is tussen BSE en nvCJ zijn sterker geworden. Zowel in de veterinaire als in de humane geneeskunde is alertheid geboden. Het epidemiologische feit dat het aantal patiënten met CJ in haar klassieke dan wel nieuwe gedaante niet belangrijk is toegenomen, is in het licht van de paniek een jaar geleden voorlopig goed nieuws.

Wij danken prof.dr.M.Vermeulen en prof.dr.J.Stam, neurologen, voor commentaar op dit artikel.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease; one year later. – During the last year the knowledge of the transmission of prion diseases has increased. New diagnostic methods were developed: investigation of cerebrospinal fluid for the 14-3-3 protein and tonsillar biopsy to detect protease resistant prion protein. Indirect evidence of a causal relation between new variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJ) and bovine spongiform encephalopathy (BSE) is accumulating, although epidemiological data do not indicate that the incidence of CJ is increasing.

LITERATUUR

- 1 Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
- 2 Wientjens DPWM, Gool WA van, Portegies P, Jansen GH. Spongiforme encefalopathie bij rund en mens. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1252-4.
- 3 Ironside JW. Neuropathological studies on CJD and experimental transmission of BSE. NWO symposium on prion diseases, Academisch Ziekenhuis Utrecht, 5 november 1996. (Geciteerd door Gezondheidsraad.)¹⁰
- 4 Holman RC, Khan AS, Belay ED, Schonberger LB. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1994: using national mortality data to assess the possible occurrence of variant cases. *Emerging Infect Dis* 1996;2:333-8.
- 5 Department of Health. Monthly Creutzfeldt-Jakob figures. Available from: URL: <http://www.coi.gov.uk/coi/depts/GDH/GDH.html>, 3 maart 1997.
- 6 Chazot G, Broussolle E, Lapras CI, Blattler T, Aguzzi A, Kopp N. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996;347:1181.
- 7 Duijn C van. The epidemiology of CJD: findings of the EU concerted action (1993-1995). NWO Symposium on prion diseases, Academisch Ziekenhuis Utrecht, 5 november 1996. (Geciteerd door Gezondheidsraad.)¹⁰
- 8 Betraying the public over nvCJD risk. *Lancet* 1996;348:1529.
- 9 Cousens SN, Vynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997;385:197-8.
- 10 Gezondheidsraad: commissie Prionziekten. Prionziekten. Publicatienr 1996/25. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996.
- 11 Anderson RM, Donnelly CA, Ferguson NM, Woolhouse MEJ, Watt CJ, Udy HJ, et al. Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature* 1996;382:779-88.
- 12 Foster JD, Bruce M, McConnell I, Chree A, Fraser H. Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. *Vet Rec* 1996;138:546-8.
- 13 Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996;383:685-90.

- 14 Lasmézas CI, Deslys JP, Demalmay R, Adjou KT, Lamoury F, Dormont D, et al. BSE transmission to macaques [letter]. *Nature* 1996;381:743-4.
- 15 Collinge J, Palmer MS, Sidler KCL, Hill AF, Gowland I, Meads J, et al. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature* 1995;378:779-83.
- 16 Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991;337:1441-2.
- 17 Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-30.
- 18 Wurff FB van der, Gool WA van, Hijdra A. De ziekte van Creutzfeldt-Jakob: diagnostiek bij tien patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:927-31.
- 19 Schreuder BEC, Keulen LJM van, Vromans MEW, Langeveld JPM, Smits MA. Preclinical test for prion diseases [letter]. *Nature* 1996;381:563.
- 20 Hill AF, Zeidler MZ, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997;349:99-100.

Aanvaard op 10 maart 1997

Bladvulling

1897!

Aanteekeningen en opmerkingen. Onder dezen titel bespreekt A. A. W. HUBRECHT, in het jongste nummer van *De Gids*, 'de aanvulling van opengevallen Hoogleeraarsplaatsen aan onze Universiteiten door Duitse geleerden.'

Daarover zijn harde woorden uitgesproken; daarbij is gewezen op de misstanden, 'die aan jonge Nederl. talenten soms den weg tot den academischen leerstoel versperren,' een gevolg van de Wet op het Hooger Onderwijs van 1877, die gedurende haar 20-jarig bestaan meer onheil heeft aangericht, dan het door haar vervangen Kon. Besluit van 1815 gedurende zijn 60 jarig leven. Dit laatste liet veel over aan het verstand van een klein aantal deskundigen, thans is alles gereguleerd, ten koste van vrije studie en vrije geestesontwikkeling. De *opleiding*, die rekening houdt met talenten, neigingen en liefhebberij, is vervangen door *africhting*, een gevolg van het tegenwoordig gymnasium en universitair leerplan, dat de lust tot studie en tot geestelijken arbeid om zijnszelfs wille uitdooft en smooert.

Thans moeten in het belang van het H. O. vreemdelingen benoemd worden, opdat het pijn van dit onderwijs op de gewenschte hoogte blijve, niet omdat onze Nederl. studenten minder begaafd zijn, minder talent hebben, maar omdat zij, 'die als potentieele Hoogleraren aan de Universiteit komen, slechts zelden tot rijpheid kunnen geraken.' Hun academische opleiding doet wel niet onder voor de Duitse, maar na hun promotie ontbreekt het hen hier aan voorbereiding tot de academische loopbaan. Wel erkent de Wet van 1877 Privaat-docenten, maar zij heeft niet ingezien, dat deze alleen kunnen concurreeren met de gewone Hoogleraren, als de student, zooals in Duitsland, college houdt aan de ééne Universiteit, en examen doet aan de andere Universiteit, buiten bereik van den 'ordinarius wiens college hij verzaakte, om elders dat van den beter beslagen privaat-docent te volgen.' Daardoor hebben de privaat-docenten in Duitsland een behoorlijk inkomen, en oefenen zij een heilzamen prikkel uit op de ouderen, 'in wier rangen straks de opengevallen plaatsen door de besten hunner zullen worden ingenomen.'

(Berichten Binnenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1897;41I:648.)