

Traditionele en variant Creutzfeldt-Jakob: consequenties voor de medische praktijk

T R E F W O O R D E N

ZIEKTE VAN CREUTZFELDT-JAKOB; TRANSMISSIE; PREVENTIE.

door P.J. van den Broek

Samenvatting

Traditionele en variant Creutzfeldt-Jakob (CJD en vCJD) vormen een probleem voor de medische praktijk door de mogelijkheid van iatrogene overdracht. Voor CJD is overdracht gedocumenteerd door corneatransplantatie, instrumentarium gebruikt bij hersenchirurgie, toediening van uit menselijke hypofyse bereide hormonen en implantatie van dura mater. Iatrogene overdracht van vCJD is tot op heden niet aangetoond. Door veranderingen in productieprocessen en verbeterde screening van donoren zijn de meest voorkomende oorzaken van iatrogene overdracht van CJD geëlimineerd. Na de ontdekking van vCJD is er veel aandacht besteed aan de mogelijkheid van overdracht van patiënt naar patiënt via instrumentarium en van patiënt naar medewerkers tijdens ingrepen en hanteren van weefsels. Dit heeft geleid tot de formulering van preventieve maatregelen die in dit artikel worden besproken.

(Ned Tijdschr Neurol 2002;5:365-370)

Inleiding

Traditionele en variant Creutzfeldt-Jakob (CJD en vCJD) vormen, wat betreft de frequentie van voorkomen, een klein probleem voor de medische praktijk. Preventie leidt echter tot drastische maatregelen waardoor CJD en vCJD toch verregaande gevolgen hebben voor de dagelijkse praktijkvoering. In dit artikel worden de aard en de omvang van het probleem, de indicaties voor het nemen van extra preventieve maatregelen en de te nemen maatregelen zelf besproken.

Wat is het probleem?

De mogelijkheid van iatrogene overdracht van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) vormt voor de medische praktijk een probleem: een patiënt heeft kans de ziekte als een ongewenst neveneffect op te lopen door de hem verleende medische zorg. Een risico voor de gezondheidswerker zelf om door de uitoefening van zijn beroep CJD op te lopen, lijkt er niet of uiterst klein te zijn. Daarmee is CJD een ander probleem in de gezondheidszorg dan bijvoorbeeld hepatitis B, hepatitis C en het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

Iatrogene overdracht van traditionele CJD heeft plaatsgevonden door de toediening van uit menselijke hypofyse bereide hormonen, door implantatie van dura mater, door transplantatie van cornea en door het gebruik van CJD besmet instrumentarium.¹⁻⁷

In 1968 werd duidelijk dat CJD een besmettelijke ziekte is. De overeenkomst in klinisch beeld tussen CJD en kuru, waarvan in 1963 was aangetoond dat het besmettelijk is, had geleid tot onderzoek naar de besmettelijkheid van CJD. In 1974 werd het eerste geval van iatrogene overdracht van CJD beschreven na een corneatransplantatie. In 1977 werden twee gevallen beschreven na stereotactisch inbrengen van naalden voor elektro-encefalografie, die eerder gebruikt waren bij een patiënt met CJD. Bij retrospectief onderzoek naar aanleiding van deze waarneming werden 4 patiënten gevonden, die CJD hadden gekregen na neurochirurgische ingrepen met instrumenten, die eerder bij patiënten met CJD waren gebruikt.⁸ In 1985 werd het eerste geval herkend van CJD na toediening van groeihormoon bereid uit menselijke hypofyse. Korte tijd later in 1987 werd CJD beschreven na implantatie van dura mater. Wat aantallen betreft zijn wereldwijd de meeste slachtoffers van iatrogene CJD gevallen na toediening van groeihormoon en implantatie van dura mater, cumulatief respectievelijk 139 en 114 patiënten in 2000. Door het gebruik van recombinant groeihormoon, aanpassingen in de bereidingsmethode van dura-implantaten en strengere screening van weefseldonoren zijn deze mogelijkheden van besmetting in principe geëlimineerd. Het probleem van instrumentarium dat is gebruikt

bij een patiënt met CJD blijft over, hoewel dit probleem niet erg frequent lijkt voor te komen. De beschreven gevallen dateren alle van meer dan 30 jaar geleden. Sedertdien is er veel veranderd in de standaardmethoden van reiniging, desinfectie en sterilisatie van instrumentarium. In kwantitatieve zin is er dus nauwelijks of geen probleem, maar als het een keer mis gaat zijn de gevolgen voor de patiënt groot en was het te vermijden.

In 1996 kwam er met de publicatie van patiënten met een variant van CJD en de relatie met bovine spongiforme encefalopathie (BSE) een nieuw element in de discussie over de iatrogene overdracht van CJD.^{9,10} Iatrogene overdracht van vCJD is weliswaar niet gedocumenteerd, maar het gegeven dat de mogelijkheid van overdracht niet is uit te sluiten, heeft tot verstrekkende maatregelen geleid. Omdat bloed en bloedproducten onder verdenking staan, is ook in Nederland op advies van de Gezondheidsraad algemene leukodepletie van bloed ingevoerd.¹¹ Er zijn heel wat bacteriën, virussen en schimmels die onder de omstandigheden die zich in de gezondheidszorg voordoen, kunnen worden overgedragen op patiënten. Een groot aantal maatregelen zoals reiniging, desinfectie, sterilisatie, handhygiëne en isolatie van besmettelijke patiënten moet dit voorkomen. Prionen vormen hierop een uitzondering en daarmee een probleem doordat zij zeer goed bestand zijn tegen de gebruikelijke desinfectie- en sterilisatieprocedures. Het gevolg is dat preventie, conform de algemene routine, tekort kan schieten en er speciale procedures worden aanbevolen, zoals aangegeven in een richtlijn van de Werkgroep Infectiepreventie (WIP).¹² De Nederlandse maatregelen sluiten nauw aan bij die van de Wereldgezondheidsorganisatie, Engeland en de Verenigde Staten van Amerika.¹³⁻¹⁵

Wanneer zijn extra maatregelen nodig?

De noodzaak tot het nemen van extra maatregelen om overdracht van CJD of vCJD te voorkomen, wordt gebaseerd op een inschatting van het risico, waarbij kenmerken van de patiënt en de aard van het patiëntenmateriaal een rol spelen.

Onderscheid wordt gemaakt tussen patiënten bij wie de diagnose CJD of vCJD is gesteld en patiënten bij wie er verdenking is op één van deze ziektes. Voor CJD komt daar nog een derde categorie bij: patiënten die een verhoogde kans op CJD hebben, maar niet de daarbij passende ziekteverschijnselen. De eerste categorie levert geen problemen op. Het

gaat hier over een betrekkelijk zeldzame situatie gezien de lage incidentie van CJD. Gevallen van vCJD zijn in Nederland nog niet vastgesteld.

De tweede categorie levert meer problemen op. Het gaat in het algemeen om patiënten die een onverklaard neurologisch ziektebeeld hebben met progressieve dementie en ataxie of myoclonieën. Als deze verschijnselen op jonge leeftijd optreden of er onverklaarde psychiatrische of sensibele stoornissen met ataxie zijn, is vCJD een mogelijkheid. Op klinische gronden zal het zelden mogelijk zijn bij verdenking op CJD onderscheid te maken tussen CJD en vCJD. Daar er belangrijke consequenties kleven aan het uiten van de verdenking op CJD en vCJD, moet de patiënt beoordeeld worden door een neuroloog aan de hand van een aantal diagnostische criteria.¹⁶ De derde categorie, patiënten met een verhoogde kans op CJD, is in de praktijk ook niet eenvoudig af te bakenen. Het gaat om patiënten bij wie CJD in de familie voorkomt, bij wie een duraplastiek is geïmplanteerd of bij wie ooit menselijk groeihormoon of een ander hypofyse-extract is toegediend. Het risico bij patiënten met een corneatransplantaat lijkt zo klein te zijn dat zij niet tot de groep met een verhoogde kans worden gerekend. Bij besmetting door implantatie van dura mater en toediening van groeihormoon gaat het in principe om besmettingen, voordat deze besmettingswegen werden herkend. Behalve een risico-indeling van patiënten wordt ook een risico-indeling van lichaamsmaterialen gehanteerd: hoog, laag en geen risico (Tabel 1). Deze indeling is gebaseerd op ervaring met CJD en op onderzoek bij dieren met onder andere scrapie en BSE. Er bestaat een verschil tussen CJD en vCJD. Aangezien overdracht van vCJD via bloed niet is uit te sluiten, is het op dit moment het veiligst alle weefselmaterialen in te delen in de categorie laag risico.

Wanneer doet zich de mogelijkheid van overdracht voor?

Een patiënt met CJD of vCJD is op zich geen bron van besmetting. Pas als weefsels of lichaamsvochten uit de patiënt worden gehaald, komt er materiaal vrij dat een bron van besmetting kan zijn. Theoretisch is overdracht mogelijk bij het verkrijgen van het weefsel of vocht, dus tijdens een operatie, biopsie, punctie of obductie, bij het verwerken van het materiaal in het laboratorium, of bij het hergebruik van inadequaat gereinigd en gedesinfecteerd of gesteriliseerd instrumentarium. De eerste twee moge-

Tabel 1. Risicoklassen van lichaamsmaterialen.

	CJD	vCJD
dura mater, hersenen, ruggenmerg, hypofyse, oog	hoog risico	hoog risico
appendix, lymfeklieren, milt, terminale ileum, tonsillen	laag risico	hoog risico
beenmerg, bijnieren, liquor, nervus ischiadicus, lever, long, neusslijmvlies, nieren, pancreas, placenta, thymus	laag risico	laag risico
baarmoeder, bloed, bloedstolsel, borstklieren, eierstokken, foetus, hart(spier), huid, perifere zenuwen, punctaat, schildklier, skeletspier, speekselklier, tandvles, testis, vetweefsel, zaadblaas	niet detecteerbaar risico	laag risico
haar, ontlasting, serum, speeksel, sperma, tranen, urine, sereus vocht, zweet, moedermelk	niet detecteerbaar risico	niet detecteerbaar risico

lijkheden lijken wat betreft CJD echt theoretisch, voor wat vCJD betreft, bestaat er onzekerheid. Overdracht zou onder die omstandigheden moeten plaatsvinden doordat materiaal dat prionen bevat op huid of slijmvlies terecht komt of via een verwonding aan een scherp voorwerp in de huid terecht komt. Voor de overdracht van CJD is meer nodig dan dat. Overdracht via besmet instrumentarium is niet alleen theoretisch mogelijk maar inderdaad waargenomen. In de richtlijnen worden wel aanbevelingen gedaan om de kans op overdracht onder de eerst genoemde omstandigheden te verkleinen, maar de meeste aandacht gaat uit naar de reiniging en desinfectie of sterilisatie van gebruikt instrumentarium.

Maatregelen ter preventie van overdracht tijdens invasieve ingrepen

Wanneer de in de gezondheidszorg algemeen geldende voorzorgsmaatregelen ter preventie van ziekenhuisinfecties en beroepsziekten in acht worden genomen, zijn extra maatregelen bij de behandeling of verzorging van een patiënt met CJD of vCJD of een verdenking op een van deze ziektes niet nodig.^{17,18} De algemene voorzorgsmaatregelen betreffen persoonlijke hygiëne, handhygiëne en het gebruik van handschoenen, mondneusmasker, beschermende bril en kleding bij kans op blootstelling aan excreta,

secreta, lichaamsvochten, niet-intacte huid of slijmvlies van een patiënt.¹⁷ Hiermee beschermt de medewerker zichzelf in voldoende mate tegen blootstelling aan prionen. Er is dan ook geen enkele reden de patiënt in enige vorm van bronisolatie te verplegen.¹⁸

De risico's bij het verrichten van een lumbaal punctie worden verminderd door een ervaren arts de punctie te laten verrichten die daarbij handschoenen, een mondneusmasker, een beschermende bril en beschermende kleding draagt. Uiteraard is de gebruikte naald wegwerpbaar. Tot een operatieve ingreep zal men alleen overgaan na zeer zorgvuldige overweging van de indicatie. In de operatiekamer worden de operatietafel en niet-wegwerpbaar apparaat afgedekt met plastic. Zo veel mogelijk wordt gewerkt met wegwerpbaar materiaal en instrumenten. Behoudens de gebruikelijke operatiekleding draagt het operatieteam een niet-vocht-doorlatend schort en, zo mogelijk, veiligheids-handschoenen onder de gebruikelijke steriele operatiehandschoenen.

Maatregelen ter preventie van overdracht in laboratoria

Voor het onderzoek op materialen uit de hoogste risicoklasse, afkomstig van patiënten met CJD, vCJD of verdenking op een van deze ziektes, gelden speciale

Tabel 2. Relatie risicoschatting en behandeling instrumentarium.

	Hoog risico (A)	Laag risico (B)	Niet detecteerbaar risico (C)
diagnose CJD of vCJD gesteld (patiëntcategorie 1 en 2)	afvoeren als specifiek ziekenhuisafval	afvoeren als specifiek ziekenhuisafval	standaardprocedure
verdenking op CJD of vCJD (patiëntcategorie 3)	prionprocedure en quarantaine, indien diagnose wordt bevestigd, afvoeren als specifiek ziekenhuisafval, anders hergebruik na standaardprocedure	prionprocedure en quarantaine, indien diagnose wordt bevestigd, afvoeren als specifiek ziekenhuisafval, anders hergebruik na standaardprocedure	standaardprocedure
risico op CJD (patiëntcategorie 4)	afvoeren als specifiek ziekenhuisafval	hergebruik na prionprocedure	standaardprocedure

regels.¹⁹ Gezien de aard van het materiaal gaat het hierbij altijd om pathologisch onderzoek. Op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is dit onderzoek in Nederland gecentraliseerd op de afdeling Pathologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Dit zelfde geldt voor obducties van patiënten die CJD, vCJD of een verdenking op één van deze ziektes hebben. Andere materialen kunnen in verschillende laboratoria worden onderzocht. Hierbij gelden de standaard preventieve maatregelen voor laboratoria.²⁰ Materiaal uit de categorie laag risico moet worden verwerkt in een biologisch veiligheidskabinet. Prionen in weefsels kunnen eventueel worden geïnactiveerd door het weefsel na fixatie met formaldehyde te behandelen met 96% mierenzuur. Gebruikt instrumentarium moet gereinigd en gedesinfecteerd of gesteriliseerd worden op een manier die geëigend is voor de inactivatie van prionen.

Reiniging, desinfectie en sterilisatie van instrumentarium

Prionen zijn weinig gevoelig voor de meest gebruikte desinfectie- en sterilisatiemethoden. Een aantal desinfectantia zoals alcohol, formaline en aldehyden, maken de zaak zelfs slechter doordat ze het prion sterk fixeren aan het oppervlak van het

instrumentarium zonder het prion te inactiveren. Effectieve methoden van chemische inactivatie zijn blootstelling aan natriumhypochloriet 20.000 parts per million (ppm) gedurende 1 uur of 2M natriumhydroxide (8%) gedurende 1 uur. Verbranden, standaard stoomsterilisatie voorafgegaan door 2M natriumhydroxide (8%) en stoomsterilisatie bij 134° C gedurende 18 minuten voorafgegaan door grondige reiniging van het instrumentarium zijn effectieve fysische procedures. Het is duidelijk dat het om behoorlijk agressieve methoden gaat waar lang niet al het instrumentarium tegen bestand is.^{21,22} Hoe precies gehandeld wordt, hangt af van de risicoschatting die is gemaakt (Tabel 2). Is het instrumentarium in aanraking geweest met materiaal van de hoogste risicoklasse en gaat het om een patiënt met een vastgestelde CJD of vCJD of een patiënt met een verhoogde kans op CJD, dan wordt het instrumentarium vernietigd door verbranding. Alleen als het instrumentarium is gebruikt bij een patiënt met verdenking op CJD of vCJD en de diagnose op redelijk korte termijn zal worden vastgesteld of uitgesloten, mag het instrumentarium worden bewaard (quarantaine) totdat de diagnostiek afgerond is. Wordt de diagnose CJD of vCJD gesteld dan wordt het instrumentarium alsnog vernietigd. Als de diagnose wordt uitgesloten mag het instrumentarium na standaard reiniging en desin-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Gezien de belangrijke implicaties die het uitspreken van de verdenking op CJD heeft, moet dit gebeuren door een ter zake deskundige neuroloog.
- 2 Goed uitgevoerde algemene voorzorgsmaatregelen zijn voldoende bij de behandeling en verzorging van een patiënt met (v)CJD; isolatiemaatregelen zijn niet nodig.
- 3 Veel desinfectantia hebben een averechts effect op prionen.
- 4 Twijfel over de vraag of de als meest effectief beschreven sterilisatiemethoden afdoende zijn, maakt dat instrumenten die bij een patiënt met (v)CJD zijn gebruikt, moeten worden vernietigd.

fectie of sterilisatie worden hergebruikt.

Wanneer het instrumentarium in contact is geweest met materiaal met een laag risico, wordt op dezelfde wijze gehandeld als bij hoog risico met uitzondering van instrumentarium dat in contact is geweest met patiënten met een verhoogde kans op CJD. In dat geval mag het instrumentarium worden hergebruikt na het uitvoeren van een reiniging- en sterilisatieprocedure (prionprocedure) die effectief is tegen prionen. In de praktijk is dit standaard stoomsterilisatie voorafgegaan door onderdompeling in 2M natriumhydroxide (8%) gedurende 1 uur of stoomsterilisatie bij 134° C gedurende 18 minuten na grondige reiniging.

Ten aanzien van hergebruik van instrumentarium verschillen de Europese en Amerikaanse richtlijnen. In de Verenigde Staten wordt al het instrumentarium hergebruikt na behandeling volgens de prionprocedure. In Europa wordt dit alleen gedaan bij niet-detecteerbaar risico of laag risico bij patiënten met een verhoogde kans op CJD. Dit verschil wordt in belangrijke mate ingegeven door de onzekerheden omtrent de overdracht van vCJD en doordat men in Europa meer twijfelt aan de effectiviteit van de prionprocedure.

Conclusie

De kennis die vergaard is inzake de overdracht van CJD, maakt dat iatrogene overdracht van deze ziekte nu niet meer hoeft plaats te vinden. De onzekerheid over de mogelijkheden van overdracht van vCJD maakt dat de huidige richtlijnen soms ingrijpende maatregelen aanbevelen om iatrogene overdracht van prionziekten te voorkómen. Wanneer in de komende tijd meer inzicht ontstaat in de wegen

waarlangs vCJD zich kan verspreiden, is een aanpassing en wellicht versoepeling van de richtlijnen mogelijk.

Referenties

1. Wientjens DP, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a re-analysis of case-control studies. *Neurology* 1996;46:1287-91.
2. Brown P. Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Baker HF, Ridley RM eds. *Methods in molecular medicine: prion diseases*. Totowa, NJ, editor: Humana Press, 1996;139-54.
3. Creutzfeldt-Jakob disease via dural and corneal transplants. *J Neurol Sci* 1998;160:128-39.
4. Van Duijn CM, Delasnerie-Lauprêtre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DPWM et al. for the European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet* 1998;351:1081-5.
5. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;353:693-7.
6. Zerr I, Brandel J-P, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000;53:747-54.
7. Brown P, Preece M, Brandel J-P, Sato T, McShane L, Zerr I et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-81.
8. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-9.
9. Creutzfeldt-Jakob disease in a young woman. *Lancet* 1996; 347:945-8.

10. 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.
11. Van Aken WG. 'Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bloedtransfusie'; rapport van de Gezondheidsraad. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:1444-7.
12. Werkgroep Infectiepreventie. Infectiepreventie met betrekking tot prionziekten. Richtlijn 31. Leiden, 2002.
13. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999. Beschikbaar via <http://www.who.int/emc-documents/tse/whocdscsrph2003>.
14. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Transmissible Spongiform Encephalopathy Agents. Beschikbaar via <http://www.official-documents.co.uk>.
15. Rutala WA, Weber DJ. Creutzfeldt-Jakob Disease: Recommendations for disinfection and sterilization. *Clin Inf Dis* 2001;32:1348-56.
16. Croes EA, van Gool WA, Jansen GH, van Duijn CM. Ziekte van Creutzfeldt-Jakob: diagnostiek, incidentie, preventie en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:750-4.
17. Werkgroep Infectiepreventie. Algemene voorzorgsmaatregelen. Richtlijn 1. Leiden, oktober 1999.
18. Werkgroep Infectiepreventie. Isolatierichtlijnen. Richtlijn 4b. Leiden, januari 2002.
19. Staatsuitgeverij. Arbeidsomstandighedenbesluit, Artikel 4.9, Arbeidshygiënisch regime. Den Haag, 2000.
20. Werkgroep infectiepreventie. Algemene voorzorgsmaatregelen laboratoria. Richtlijn 42a. Leiden, oktober 1999.
21. Taylor DM. Inactivation of prions by physical and chemical means. *J Hosp Infect* 1999;43:S69-76.
22. Taylor DM. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: a review. *Veterinary J* 2000;159:10-7.

Correspondentie-adres auteur:

Prof. Dr. P.J. van den Broek, hoogleraar infectieziekten, in het bijzonder de preventie en bestrijding van ziekenhuisinfecties.

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Infectieziekten, C5-P
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel: 071-5262290
Fax: 071-5266758
E-mail: p.j.van_den_broek@lumc.nl