



Creutzfeldt-Jakob, ziekte van Richtlijn

Samenvatting



Vormen: In deze richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen de variantvorm Creutzfeldt-Jakob (vCJD) en de overige vormen van Creutzfeldt-Jakob (CJD): de sporadische, genetische en iatrogene vorm, deze worden in de richtlijn aangeduid als CJD

Verwekker: Afwijkende prioneiwitten; lichaamseigen eiwitten met een afwijkende vorm

Incubatieperiode CJD: Variërend van 1 tot meer dan 40 jaar

Incubatieperiode vCJD: Waarschijnlijk gemiddeld 12 jaar (6 tot 18 jaar)

Besmettingsweg CJD: Via besmet weefsel of besmette hormoonpreparaten (zeldzaam)

Besmettingsweg vCJD: Oraal via voedingsmiddelen besmet met Boviene Spongiforme Encefalopathie (BSE), met name hersen- en zenuwweefsel van rund, zeldzaam is vCJD overgedragen via bloedtransfusie

Besmettelijke periode: Verschilt per soort weefsel

Maatregelen: [Meldingsplichtig](#) (let op: procedure verschillend van andere meldingsplichtige ziekten; brononderzoek vanuit ziekenhuis)

Symptomen CJD: Snel verlopende dementie, myoklonie, ataxie, piramidale - en extrapiramidale verschijnselen, corticale blindheid en (in eindstadium) akinetisch mutisme

Symptomen vCJD: Vooral psychiatrische stoornissen en pijnlijke gevoelsstoornissen en cerebellaire ataxie

Doel en doelgroep

Deze richtlijn is ontwikkeld voor zorgprofessionals werkzaam binnen de infectieziektebestrijding. De primaire doelgroepen zijn GGD- en LCI-professionals. De richtlijn beschrijft duidelijke adviezen, taken en verantwoordelijkheden en vormt een basis voor het nemen van geïnformeerde beslissingen en het maken van beleid in de praktijk. De zorgprofessional kan de richtlijn ook gebruiken voor het bijhouden en vergaren van kennis. De uitvoering van de richtlijn overstijgt institutionele en professionele domeingrenzen en is bedoeld voor het gebruik binnen diverse sectoren van de gezondheidszorg. Voor meer informatie zie [Totstandkoming LCI-richtlijnen](#).

Versiebeheer

Vaststelling LOI: 23 januari 2024. **Publicatie:** 20 februari 2024.

Deze richtlijn is herzien door Ayla Hesp, LCI, RIVM in afstemming met Erasmus MC, Landelijke Registratie Prionziekten. Arts M&G Monica Wong heeft het hoofdstuk Maatregelen begeleid, evenals de Bijlage extramurale procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob.

Het hoofdstuk Diagnostiek is geschreven door Charlotte Menart, Amber Yaqub en Arfan Ikram (Landelijke Registratie Prionziekten, Erasmus MC) en aangevuld door Marcel Verbeek (Radboud UMC) en Annemieke Rozemuller (van het voormalig prionlab UMCU).

De volgende deskundigen hebben het concept van de richtlijn van commentaar voorzien: Charlotte Menart, Amber Yaqub en Arfan Ikram (Erasmus MC), Marcel Verbeek (Radboud UMC), Annemieke Rozemuller en Evelien Lemstra (Amsterdam UMC), Lucien van Keulen (Wageningen Bioveterinary Research), Corien Swaan en Klaartje Weijdemans (LCI, RIVM) en Roan Pijnacker (EPI, RIVM).

Wijzigingen:

- De RT-QuIC test is toegevoegd aan de meldingscriteria, zie het hoofdstuk [Maatregelen](#). In de praktijk worden obducties zelden meer gedaan, in plaats daarvan wordt nu vaak een RT-QuIC test gedaan om de diagnose te stellen.
- Verder is de richtlijntekst geüpdatet ten aanzien van de naamgeving: de term 'klassieke vorm' is vervangen door 'sporadische vorm' omdat de term 'klassieke vorm' tegenwoordig niet meer gebruikt. Nieuwe inzichten uit wetenschappelijke literatuur zijn toegevoegd en het hoofdstuk [Epidemiologie](#) is aangevuld met de meest recente gevallen in binnen- en buitenland.

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) wordt veroorzaakt door prioneiwitten die anders gevouwen zijn. Deze verkeerd gevouwen prioneiwitten hebben een rol in de spongiforme encefalopathieën (sponsvormige hersenafwijkingen) (Prusiner, 1998). CJD hoort bij deze groep progressieve en ongeneeslijke neurodegeneratieve aandoeningen. De fysiologische functie van het gezonde prioneiwit in cellen is niet helemaal duidelijk. Prioneiwit kan zowel schadelijk zijn als een beschermende functie hebben (Carlson & Prusiner, 2021; Corbett, 2020; Kovač & Šerbec, 2022; Laurén, 2009; Matamoros-Angles, 2023).

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) wordt onderverdeeld in vier verschillende vormen:

Sporadisch

Dit is de meest voorkomende vorm van CJD. Deze vorm wordt sporadisch genoemd, omdat de oorzaak tot nu toe onbekend is. Bij deze vorm zijn er geen familieleden met de ziekte en is er geen aanwijsbare overdraagbare oorzaak (Karamuji & Omi, 2022). Voorheen werd deze vorm vaak aangeduid als de 'klassieke vorm'.

Genetisch

Bij deze vorm is er een erfelijke oorzaak, zoals een mutatie in het priongen (PRNP), het gen dat codeert voor het prioneiwit. De PRNP-genmutaties leiden ook tot andere prionziekten. Binnen de genetische prionziekten worden naast CJD ook de ziekte van Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) en de fatale familiale insomnia (FFI) onderscheiden. Vanuit het oogpunt van de infectieziektebestrijding worden deze ziektebeelden hetzelfde behandeld als sporadische CJD.

Iatrogeen

Als CJD ontstaat door instrumentarium dat is besmet met prionen, spreken we van de iatrogene vorm. Dit is zeldzaam: in de periode 1993-2021 zijn slechts zes patiënten met deze vorm gezien in Nederland (Karamuji & Omi, 2022). Het gaat om personen die in de jaren zeventig en tachtig zijn behandeld met menselijk groeihormoon of een hersenvliestransplantatie hebben ondergaan.

Variant (vCJD)

vCJD is de aanduiding voor de vorm die van dier-op-mens wordt overgedragen. Het wordt veroorzaakt door consumptie van producten van dieren met boviene spongiforme encefalopathie (BSE, 'gekkekoeienziekte') (Brandel, 2009; Karamuji?-?omi?, 2022). Tussen 2005 en 2008 is deze diagnose in Nederland drie keer gesteld. Ook is vCJD incidenteel mens-op-mens overgedragen via bloedtransfusie in het Verenigd Koninkrijk (Hewitt, 2006).

CJD is een zeldzame aandoening (iets meer dan 1 op de miljoen per miljoen inwoners per jaar), waarbij sporadische CJD de meest voorkomende vorm is (85-95% van de gevallen is sporadisch). Van het totale aantal CJD-gevallen is 5-15% genetische CJD. Variantvorm CJD en iatrogene CJD betreffen samen slechts 1% van de gevallen. Beide laatste vormen van CJD zijn in Nederland al meer dan 10 jaar niet meer voorgekomen.

In deze richtlijn wordt de variantvorm CJD onderscheiden van de overige vormen vanwege de bijzondere besmettingsroute bij vCJD, daarom is er ander beleid voor vCJD. Voor de overige drie vormen is het beleid hetzelfde (namelijk als bij de sporadische vorm). Een belangrijke reden daarvoor is het zeldzame karakter van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. In deze richtlijn worden de sporadische, genetische en iatrogene vorm daarom gezamenlijk aangeduid als CJD, de variantvorm wordt aangeduid als vCJD.



Verwekker bij dieren

Het verkeerd gevouwen prioneiwit (genaamd PrP^{Sc}) werd voor het eerst beschreven bij schapen (Prusiner, 1998). Net als bij mensen, komen bij zoogdieren sporadische (atypische) varianten voor van prionziekten, die meestal niet besmettelijk zijn. Besmettelijke prionziekten bij dieren worden ook wel Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) genoemd (Aguzzi, 2001).

Prionziekten (TSE) bij dieren zijn:

- boviene spongiforme encefalopathie (BSE) bij runderen;
- de overdraagbare variant van scrapie bij schapen en geiten;
- chronic wasting disease in herten;
- transmissible mink encephalopathy (TME) bij nertsen;
- camelide prionziekte bij dromedarissen (Babelhadj, 2018);
- FSE bij katachtigen.

Bij zowel BSE als scrapie wordt een epidemiologische indeling gemaakt in de klassieke en atypische variant. De klassieke BSE-variant is overdraagbaar en veroorzaakte tussen 1984 en 2000 een epidemie in het Verenigd Koninkrijk (Ironsides, 2017). De atypische BSE-variant komt voor bij oudere dieren en wordt niet als risico gezien voor een BSE-epidemie (Greenlee & Greenlee, 2015).

Tot nu toe is alleen klassieke BSE bij herkauwers van zoönotisch belang gebleken, de overige dierparagrafen in deze richtlijn zijn daarom op klassieke BSE gericht.

Pathogenese

Bij prionziekten vindt er een conformationele verandering (andere vouwing) plaats van het normale prioneiwit PrP^C naar het pathologische eiwit PrP^{Sc}. De verkeerd gevouwen prioneiwitten laten ook de nabijgelegen prioneiwitten van vorm veranderen (Prusiner, 1998), deze

pathogenese is uniek voor prionziekte. Door de stapeling van deze afwijkende prioneiwitten in hersenweefsel ontstaan progressieve neurodegeneratieve afwijkingen, met de dood tot gevolg. De prioneiwitten worden gecodeerd door het PRNP-gen op chromosoom 20. Genetische predispositie in dit PRNP-gen speelt een rol in zowel de kans op ontwikkelen van prionziekte als het klinisch beloop. Variatie in codon 129 is daarbij een genetische determinant, coderend voor methionine (M) en valine (V) (Parchi, 2012; Parchi, 1999).

CJD

Patiënten in Nederland met klinisch manifeste sporadische CJD zijn vaak homozygoot (71%) voor methionine (MM) op codon 129 van het PRNP-gen (Jansen, 2012). Recent is aangetoond dat er naast codon 129 meer genetische risicovarianten zijn die een rol spelen in het ziekteproces van sporadische CJD. De genetische varianten verhogen het risico op prionziekte door de sequentie van het prioneiwit te veranderen of door een verhoogde expressie in hersenweefsel (Jones, 2020).

vCJD

Ook voor vCJD is het genotype MM een risicofactor. Eerder waren er alleen homozygote MM-dragers bekend die vCJD ontwikkelden, in 2017 is er ook een MV drager met vCJD gerapporteerd (Jansen, 2012; Mok, 2017). In tegenstelling tot sporadische CJD spelen bij vCJD de lymfoïde organen een rol in de pathogenese. Bij vCJD hebben prionen een voorkeurslocatie voor de tonsillen en blindedarm (Glatzel, 2004; Hill, 1999). Dit is relevant in relatie tot de [Risicogroepen](#) voor vCJD.

Incubatieperiode

CJD

De iatrogene vorm van CJD kan een zeer lange incubatietijd hebben, tot wel 40 jaar in het geval van besmettingen uit hypofysair groeihormoon (Rudge, 2015).

vCJD

De exacte incubatietijd van vCJD is niet bekend, maar betreft vaak meerdere jaren. Daarnaast kunnen geïnfecteerde individuen asymptomatisch zijn. De eerste gevallen in het Verenigd Koninkrijk vonden plaats ongeveer twaalf jaar na het hoogtepunt van de BSE-epidemie bij runderen (en blootstelling, m.a.w. consumptie van besmette vleesproducten). Hoewel de epidemie voorbij lijkt, kan het zijn dat er een reservoir van dragers is: asymptomatische aanwezigheid van prionen werd vastgesteld in weefsels van patiënten in het Verenigd Koninkrijk met niet-homozygote codon 129-genotypes (Ironsides 2006; Gill, 2020).



Incubatieperiode bij dieren

De incubatietijd van klassieke BSE is gemiddeld 4-6 jaar, maar kan variëren van 2 tot 15 jaar, of langer op basis van data uit de BSE-uitbraak in het Verenigd Koninkrijk. Als gevolg van de ingestelde bestrijdingsmaatregelen van BSE (Europees verbod op het gebruik van diermeel in voeders voor zoogdieren) zijn dieren geboren in Europa na 2001 niet meer besmet (WBVR, 2023). Atypische BSE komt vooral bij oudere dieren voor (> 8 jaar): de gemiddelde leeftijd bedraagt circa 140-170 maanden.

Ziekteverschijnselen

CJD

De gemiddelde leeftijd bij de start van symptomen door sporadische CJD is beschreven in de literatuur als 62 jaar (Ladogana, 2005). In de database van de Landelijke Registratie Prionziekten in Nederland is de gemiddelde leeftijd bij aanvang 67,0 jaar. De uitingsvormen kunnen verschillen, mede afhankelijk van de genetische variatie op het codon 129 gen van de patiënt en van diverse andere moleculaire kenmerken van de verkeerd gevouwen prionen (Jansen, 2012). Een gemeenschappelijk beloop is de snelle neuro-psychiatrische achteruitgang in een relatief kort tijdsbestek, vaak binnen een jaar, die altijd een fatale afloop heeft. In uitzonderlijke gevallen duurt het 4 jaar. Noodzakelijk voor de diagnose CJD is een snel progressieve dementie, met verschijnselen zoals gedragsveranderingen, initiatiefloosheid, vergeetachtigheid en moeite met dagelijkse handelingen. Andere kernsymptomen zijn onregelmatige spierschokken (myoklonieën), coördinatiestoornissen (ataxie), piramidale verschijnselen (verlamming, verhoogde reflexen, spasticiteit), extrapiramidale verschijnselen (stijfheid, tremoren, maskergelaat), visuele stoornissen en in het eindstadium een toestand waarin een patiënt nergens meer op reageert en niet meer beweegt of spreekt (akinetisch mutisme). Hiernaast zijn epileptische aanvallen, spraak- en slikproblemen, hallucinaties en urine-incontinentie veel voorkomende problemen (Thompson, 2014).

vCJD

In tegenstelling tot de sporadische CJD treft de variantvorm meestal jongere mensen. De gemiddelde leeftijd bij het begin van symptomen is 29 jaar (16-48 jaar) (Zeidler, 1997), al is er in de literatuur een grote spreiding in leeftijd beschreven: 11-74 jaar (Ironsides, 2017). Kenmerkend voor de variantvorm zijn vroege psychiatrische symptomen en (pijnlijke) gevoelsstoornissen, die aan het begin van de ziekte optreden. In later stadium van de ziekte kunnen ook alle andere neurologische symptomen (zoals bij sporadische CJD; cognitieve achteruitgang, myoclonus, ataxie, pyramidale- en extrapyramidale verschijnselen) erbij komen. De chronologie van de symptomen is dus belangrijk om het onderscheid met andere vormen van CJD te kunnen maken. Na twaalf tot veertien maanden overlijdt de patiënt.



Ziekteverschijnselen bij dieren

Runderen met klinische verschijnselen van BSE vertonen neurologische verschijnselen: afwijkend gedrag (gooien met de kop, afzonderen van de kudde), hyperesthesie (overgevoelig reageren op geluidsprikkels en aanraken) en een verergerende ataxie.

Natuurlijke immuniteit

Omdat het prioneiwit een lichaamseigen eiwit is, treedt er geen immunoreactie tegen op.



Natuurlijke immuniteit bij dieren

Bij dieren treedt net als bij de mens geen immunoreactie op.

Reservoir

Voor de iatrogene vorm van CJD kan de mens als reservoir worden beschouwd. Voor vCJD zijn herkauwers met BSE het meest relevante reservoir.



Dierlijke reservoirs

Er zijn geen aanwijzingen dat mensen ziek kunnen worden van andere TSE-vormen dan klassieke BSE. Transmissie uitsluiten is niet mogelijk, daarom is het belangrijk dat dieren met TSE uit de voedselketen voor mens en dier worden gehouden. Bij runderen zijn er naast klassieke BSE, twee varianten van atypische BSE (L-BSE en H-BSE), beiden zijn niet van zoönotisch belang. Schapen en geiten kunnen experimenteel worden geïnfecteerd met klassieke BSE. Voor zover bekend is bij twee geiten natuurlijke infectie opgetreden met BSE, in 2002 in Frankrijk en in Engeland in de jaren negentig, dit is retrospectief aangetoond. Bij schapen is geen natuurlijke infectie met BSE aangetoond, alleen experimenteel zijn schapen met BSE geïnfecteerd (EFSA, 2022).

Besmettingsweg

CJD

In de normale omgang, seksueel contact, contact met normaal uitgescheiden lichaamsvloeistoffen of verpleging is er geen risico op overdracht van prionen. Een besmettingsgevaar bestaat alleen bij direct contact met specifieke weefsels of bij contact met instrumentarium dat hiermee in aanraking is geweest. Het is niet bekend vanaf welk moment voor de klinische manifestatie de risicoweefsels van een CJD-patiënt besmettelijk zijn. Een overzicht van de risico's per weefselcategorie is te vinden in de [WIP-richtlijn Prionziekten](#) en aankomende SRI-richtlijn Prionziekten. Zie ook [Besmettelijkheid](#).

Tot nu toe is iatrogene transmissie bijna alleen opgetreden na toediening van uit kadavers gewonnen humaan groei- of gonadotropinehormoon en dura matertransplantaten (Lyodura). Zeer sporadisch ook na het gebruik van besmette elektroden direct in de hersenen, wat nu niet meer voorkomt. Deze bronnen zijn erkend als oorzaak van iatrogene besmettingen in de jaren tachtig en werden daarna wereldwijd verboden. Gezien de incubatietijd van iatrogene CJD, die tot 40 jaar kan bedragen, is het niet uitgesloten dat er nog nieuwe gevallen zullen volgen (Rudge, 2015).

Ook gebruikt neurochirurgisch instrumentarium kent een theoretisch risico van iatrogene transmissie, omdat gebruikelijke sterilisatiemethoden prioneiwitten niet vernietigen. Besmetting via direct contact met hersenen en hersenvocht afkomstig van patiënten en/of overledenen is niet uitgesloten, maar er zijn tot nu toe geen gevallen bekend van besmetting op deze manier. Overdracht via bloed, bloedproducten, huidcontact, speeksel, urine, ontlasting of seksueel contact is nooit aangetoond. Bij twijfel over een risico op overdracht van prionen, dient altijd contact opgenomen te worden met de lokale infectiepreventie-afdeling van de zorginstelling.



Relevante transmissieroutes bij dieren

Bij BSE (bij het rund) vormt veevoer dat besmet is met dierlijke producten de meest voorkomende infectiebron voor dier-naar-diertransmissie. De kans op infectie vanuit de omgeving is klein. Verticale transmissie van moederdier op nakomeling komt zelden voor. Horizontale overdracht tussen runderen kon niet worden aangetoond, maar experimentele overdracht van BSE tussen schapen wel. Atypische BSE-varianten ontstaan waarschijnlijk spontaan. Geiten en schapen kunnen langs orale weg met BSE worden besmet (EU, 2023).

Bij runderen komen BSE-prionen vooral voor in zenuwweefsel (met name het centraal zenuwstelsel en het autonome zenuwstelsel van de darmen), Peyerse plaques en tonsillen. BSE-prionen zijn niet aangetoond in skeletspieren, milt of ander lymfoïd weefsel.

Geiten en schapen besmet met BSE (de klassieke, overdraagbare vorm) zouden mogelijk via voedsel een risico voor mensen kunnen vormen. Bij deze diersoorten komen prionen verspreid door het gehele karkas voor (Spiropoulos, 2011).

Besmettelijke periode

CJD

Besmet weefsel of besmette hormoonpreparaten blijven permanent besmettelijk.

vCJD

De besmettelijke periode verschilt per soort weefsel (zie [Besmettelijkheid](#)).



Besmettelijke periode bij dieren

De besmettelijkheid van het rund neemt toe met de leeftijd; vóór een leeftijd van 30 maanden is de besmettelijkheid te laag om tot een besmetting bij de consument te leiden, tenzij het dier klinische verschijnselen vertoont.

vCJD

vCJD wordt door consumptie van met BSE besmette voedingsmiddelen overgedragen (zie Relevante transmissieroutes bij dieren). Het is onbekend of transmissie mogelijk is ten gevolge van een eenmalige hoge expositie of dat sprake moet zijn van een langdurige blootstelling.

Er zijn geen aanwijzingen dat mensen via direct contact met klinisch zieke runderen worden besmet. Het drinken van melk van klinisch zieke koeien geeft geen/een verwaarloosbaar besmettingsrisico.

Mens-op-mensbesmetting via bloed- of plasmatransfusie is bij vijf personen vastgesteld in het Verenigd Koninkrijk (Thomas, 2023). Besmetting via direct en indirect contact (instrumentarium) met hersenen en hersenvocht afkomstig van patiënten en/of overledenen is niet uitgesloten. Er zijn twee gevallen gerapporteerd (in Frankrijk en Italië) van laboratoriumanalisten die mogelijk via percutane blootstelling aan weefsel met vCJD erin geïnfecteerd zijn geraakt. Daarbij kon echter infectie via voedsel niet worden uitgesloten (Brandel, 2020). Overdracht via huidcontact, speeksel, urine, ontlasting of seksueel contact is niet aangetoond.

Besmettelijkheid

CJD

Het risico op besmetting is niet voor alle weefsels en vloeistoffen gelijk: er is sprake van een hoog besmettingsrisico bij direct of indirect contact met hersenen, hersenzenuwen, hypofyse, het achterste deel van het oog en ruggenmerg (ACDP TSE 2023). Prionen zijn geen levende organismen, ze kunnen daarom niet gedood worden en blijven onder diverse omstandigheden intact (ook bij normaal gebruikte desinfectiemethoden). Prionen kunnen alleen met grote moeite vernietigd worden. Het lichamenlijk overschot is besmettelijk, met name de hersenen. Zie [Maatregelen ten aanzien van patiënt](#).

vCJD

Het risico op besmetting is niet voor alle weefsels en vloeistoffen gelijk. Er bestaat een hoog besmettingsrisico bij direct of indirect contact met de volgende weefsels: appendix, dura mater, hersenen, hypofyse, lymfklieren, milt, oog, ruggenmerg, terminale ileum (plaques van Peyer) en

tonsillen. Bloed van vCJD patiënten of dragers is in beperkte mate besmettelijk. De meeste besmettingsrisico's vinden plaats tijdens procedures in ziekenhuizen. Een overzicht van de risico's per weefselcategorie is te vinden in de [WIP-richtlijn Prionziekten](#) en aankomende SRI-richtlijn Prionziekten.

Diagnostiek

Microbiologische diagnostiek

Geen.

Niet-microbiologische diagnostiek

Voor algemene vragen omtrent diagnostiek van CJD kan contact worden opgenomen met de Landelijke Registratie Prionziekten, via de afdeling Epidemiologie van het Erasmus MC (010-7043391; info.cjd@erasmusmc.nl). De diagnostiek om tot een (waarschijnlijkheids)diagnose te komen, wordt uitgevoerd in verschillende laboratoria en klinieken, zie hieronder.

CJD

Indien na anamnese en lichamelijk onderzoek een klinische verdenking op CJD bestaat moet aanvullend onderzoek worden ingezet om een waarschijnlijkheidsdiagnose te stellen. Volgens de diagnostische criteria kan de diagnose al worden gesteld op basis van progressieve dementie in combinatie met een positieve prion Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) test. Een negatieve RT-QuIC-testuitslag sluit CJD niet helemaal uit en bij blijvende twijfel moet de test worden herhaald.

Gezien de uitslag enige tijd duurt en er een differentiaal diagnose bestaat, wordt ook een MRI-scan van de hersenen gemaakt. Specifiek afwijkend bij CJD is een hoog signaal in de basale kernen en corticale gebieden (op 'fluid-attenuated inversion recovery' (FLAIR)-opnames en/of diffusiegewogen imaging (DWI)). MRI-afwijkingen in de basale kernen en/of de cortex worden bij ca. 83% van de gevallen gevonden, maar zijn nog niet voldoende voor diagnosestelling (Meissner, 2009; Zerr, 2009).

Overleg bij twijfel met experts van de Landelijke Registratie Prionziekten: 010-7043391 of de gespecialiseerde dementie-centra (Alzheimercentrum AUMC en ErasmusMC).

Hersenvochtonderzoek

Tot 2022 werd pathologisch onderzoek van hersenweefsel, verkregen bij obductie, als de gouden standaard beschouwd voor de diagnose van CJD. Bij histopathologisch onderzoek worden kenmerkende veranderingen gezien, waaronder spongiforme degeneratie, neuronverlies en astrocytaire gliose (Budka, 2003; Parchi, 1999). Hersenobductie is in Nederland geen standaardonderdeel meer van de diagnostiek voor CJD (alleen als de nabestaanden dit willen, op eigen kosten). Tegenwoordig wordt de RT-QuIC test ingezet voor bevestiging van de diagnose (Green, 2019). Dit is een zogenaamde 'eiwit amplificatietest', die uitgevoerd wordt in het hersenvocht, waarbij het pathologische prioneiwit (PrP^{Sc}) in hersenvocht wordt gedetecteerd. De test is gebaseerd op dit principe: als er verkeerd gevouwen PrP^{Sc} eiwit aanwezig is in hersenvocht, kan dit het exogeen toegevoegd, correct gevouwen, PrP^C eiwit omzetten tot PrP^{Sc} eiwit. De toegenomen hoeveelheid van dit verkeerd gevouwen PrP^{Sc} eiwit wordt real-time gevolgd met behulp van fluorescerende kleurstoffen. De RT-QuIC test heeft een sensitiviteit van 91-92% en een specificiteit van 98-100% (Green, 2019; ECDC 2023). Echter, indien de test te vroeg in het ziekteproces wordt ingezet, kan deze nog negatief zijn. Bij blijvende klinische verdenking op CJD kan daarom overwogen worden de RT-QuIC test te herhalen. Twee

laboratoria in Nederland hebben de specialisatie de RT-QuIC test uit te voeren: het Radboud UMC te Nijmegen (Neurochemisch Laboratorium; zie hiervoor: [Translationeel Metabool Laboratorium - Radboudumc](#)) en het UMC Utrecht ([Prionlab](#)). Meer informatie over de RT-QuIC test is [hier](#) beschikbaar via de volgende link: [eLabgids \(getincontrol.eu\)](#) (Radboudumc).

Dan is er nog het 14-3-3 eiwit, gemeten in het hersenvocht. Dit is een aspecifieke marker voor snel progressief verval van hersenweefsel, die bij veel snel verlopende hersenziekten in het hersenvocht wordt gevonden. De specificiteit voor het uitsluiten van CJD in klinische studies ligt doorgaans rond de 90% en de sensitiviteit voor het aantonen van CJD is rond de 75% (Stoeck, 2012), maar in de praktijk kunnen nog lagere waarden worden gevonden (Geschwind, 2003). Mede hierdoor fungeert het 14-3-3 eiwit enkel als een aanvullende marker, naast klinische beoordelingen en andere diagnostische onderzoeken.

Een andere marker die in het hersenvocht wordt aangetroffen is een verhoogd totaal tau-eiwit bij normaal gefosforyleerd tau-eiwit (ofwel een verhoogde totaal-tau/gefosforyleerde tau-ratio), dit wijst op versnelde verval van axonen (Blennow, 2005). Er wordt bij CJD vrijwel altijd een sterk verhoogde totaal-tau/gefosforyleerd tau-ratio aangetroffen; een normale ratio sluit met grote mate van zekerheid de diagnose CJD uit. Deze analyses kunnen dus zeer behulpzaam zijn bij een lage klinische verdenking op CJD om de diagnose uit te sluiten. Andere eiwitten die bij CJD in (zeer) hoge concentraties in het hersenvocht worden aangetroffen zijn S-100b, neuronspecifiek enolase (NSE) en neurofilament light chain (NFL).

Het is daarnaast belangrijk alert te zijn op behandelbare mimics van CJD, zoals auto-immuun encefalitis, al dan niet op paraneoplastische basis (Geschwind, 2008). Screening op deze anti-neuronale antistoffen, inclusief anti-voltage-gated kaliumkanalen (VGKC) en de anti-N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antistoffen en anti-schildklier antistoffen, moet daarom altijd worden overwogen. Ook centraal zenuwstelselinfecties dienen uitgesloten te worden (Simon & Peter, 2017). Onderzoek naar paraneoplastische/anti-neuronale antilichamen vindt plaats in het Radboudumc ([Neurochemie laboratorium](#)) of in het Erasmus MC Rotterdam ([afdeling Immunologie](#)).

Voor vragen over het hersenvochtonderzoek dan wel het immunologisch onderzoek kan overlegd worden met de betreffende laboratoria.

Elektro-encefalografie (EEG)

Bij een deel van de patiënten kan het EEG een karakteristiek patroon laten zien, de zogenaamde trifasische golven. Deze golven worden vaak later in het ziekteproces waargenomen en komen bij 50-75% van de gevallen voor, afhankelijk van het subtype CJD (Wieser, 2006).

Bij positieve familieanamnese en/of specifieke klinische beelden die duiden op een genetische vorm van CJD is genetisch onderzoek en verwijzing naar een klinisch geneticus geïndiceerd.

vCJD

In verband met een hoog risico op transmissie van prionen, moet een verdenking op vCJD *binnen 24 uur* gemeld worden bij de Landelijke Registratie Prionziekten, via de afdeling Epidemiologie van het Erasmus MC (010-7043391; info.cjd@erasmusmc.nl). Hier kunnen tevens vragen gesteld worden omtrent de diagnostiek. Zie ook [Maatregelen](#).

Patiënten met de variantvorm presenteren zich meestal anders dan patiënten met de sporadische vorm. Bij de variantvorm staan aan het begin van de ziekte psychiatrische

symptomen (depressie, angst, emotionele terugtrekking) op de voorgrond. Andere neurologische symptomen ontwikkelen zich later. Daarnaast kan er sprake zijn van persisterende pijnlijke sensorische stoornissen (CDC, 2021; ECDC, 2017). Alleen post mortem neuropathologisch onderzoek kan de diagnose vCJD compleet bevestigen. Histopathologisch vertoont de ziekte kenmerken van spongiforme veranderingen en uitgebreide afzettingen van prioneiwitten, met opvallende floride plaques in zowel het cerebrum als het cerebellum. Deze bevindingen zijn duidelijk verschillend van andere vormen van CJD (Ironside & Head, 2004). Antemortem laat een EEG in de vroege fase niet de typische verschijnselen van sporadische CJD zien (Will, 2000) en ook de RT-QuIC test valt bij vCJD negatief uit (Green, 2019; Orrú, 2015). Op een MRI-scan kan echter wel een bilateraal symmetrisch verhoogd signaal in het pulvinar worden waargenomen. Een tonsilbiopt kan aanvullende aanwijzingen bieden voor de aanwezigheid van vCJD, maar dit wordt in de Nederlandse praktijk weinig meer toegepast. Een tonsilbiopt is vooral nuttig bij klinisch verdachte patiënten met een negatieve MRI. De diagnostiek van hersenvocht heeft een veel lagere gevoeligheid dan bij de klassieke/sporadische vorm van CJD. Uitslag van de RT-QuIC test kan vCJD niet bevestigen of uitsluiten, deze test is niet ontwikkeld voor vCJD.



Diagnostiek bij dieren

In het kader van de voedselveiligheid is er in de Europese Unie regelgeving die bepaalt hoe het uitsluiten van BSE-contaminatie van rundvlees moet plaatsvinden (EFSA, 2022; EU, 2023). Voor het vaststellen van BSE bij het levende rund zijn geen betrouwbare diagnostische testen beschikbaar. Een diagnose kan alleen aan het dode dier worden gesteld. Vanaf 2001 moest BSE worden getest bij alle geslachte runderen vanaf 30 maanden leeftijd (daarvoor is BSE nog niet aan te tonen). In 2013 en 2016 werd de EU-regelgeving aangepast (Commission Implementing Decision 2013/76/EU en 2016/851) en is het ook in Nederland niet meer verplicht om alle geslachte dieren te testen (EFSA, 2022). Nu worden alleen de volgende groepen dieren met een hoog risico getest: runderen die voor een noodslachting zijn aangeboden en gestorven dieren, dieren die ante mortem klinische verschijnselen hadden en dieren die er klinisch van verdacht werden geïnfecteerd te zijn met BSE. Alleen van de klinisch verdachte dieren worden runderen van alle leeftijden getest, van de andere genoemde groepen alleen dieren ouder dan 48 maanden. Gezonde runderen worden niet meer getest (EFSA, 2022). Voor de test na de slacht wordt de hersenstam verwijderd en gescreend met de 'snelle BSE-test' gebruikt voor het aantonen van het voor BSE-kenmerkende eiwit. Voor bevestiging van BSE wordt door Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) te Lelystad histopathologisch en immunohistochemisch onderzoek van de hersenstam gedaan. Dit duurt ruim een week (WBVR, 2023).

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

CJD

Een potentiële risicogroep voor het ontwikkelen van CJD zijn mensen die in het verleden medische ingrepen hebben ondergaan waarbij gebruik is gemaakt van besmet instrumentarium of besmet materiaal.

Gezien de besmettingsweg, is een potentiële risicogroep het zorgpersoneel werkend aan procedures waarbij voornamelijk het centraal zenuwstelsel aangetast is/wordt. Er zijn echter

geen gevallen bekend waarbij bewezen is dat CJD is opgelopen door werkzaamheden in de gezondheidszorg.

vCJD

De voornaamste risicogroep betreft personen die met BSE besmette producten hebben gegeten. Dit zou in Nederland gebeurd kunnen zijn vóór 1997. Tijdens die epidemie waren jonge mensen een risicogroep, mogelijk heeft dit te maken met dat zij meer lymfoïde weefsel in de darm hebben en vCJD-prionen een voorkeur voor lymfoïde weefsel vertonen (zie [Pathogenese](#)). Na 1997 zijn extra maatregelen genomen om te voorkomen dat met BSE besmette producten in de voedselketen zouden kunnen komen. Omdat de incubatietijd van vCJD zeer lang kan zijn, zijn ouderen (die in het verleden blootgesteld zijn) nu een potentiële risicogroep.

Epidemiologie

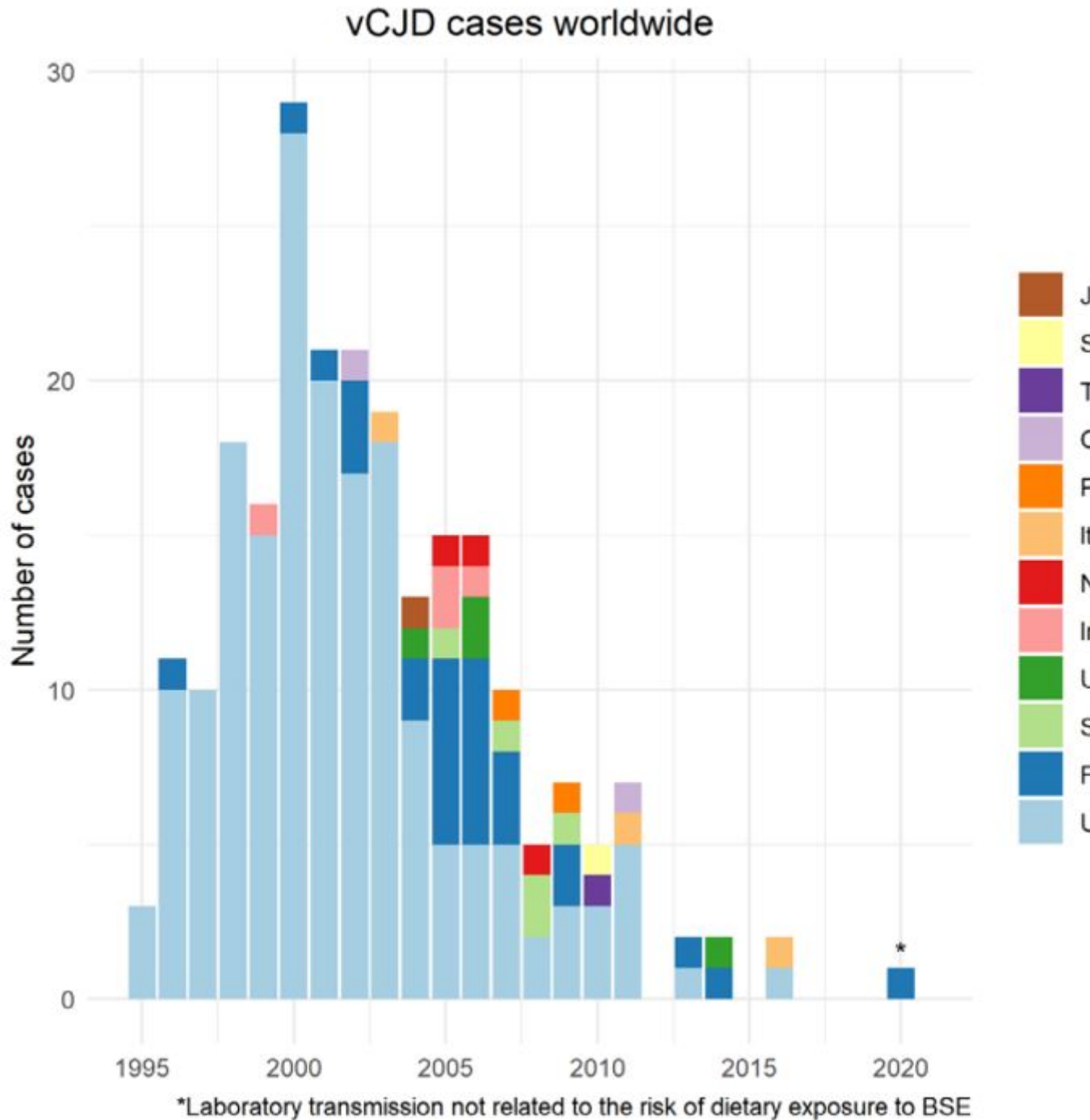
Verspreiding in de wereld

CJD

De incidentie van sporadische CJD is in Nederland en wereldwijd de afgelopen decennia iets toegenomen. Deze toename lijkt onder andere veroorzaakt door toegenomen bekendheid met de ziekte, verbeterde diagnostiek en verbeterde surveillance (Rhoads, 2020). Het voorkomen van genetische CJD is 30-100 keer hoger in bepaalde delen van de wereld: Noord-Afrika, Israël, Italië en Slowakije (Ladogana, 2005).

vCJD

De vCJD-epidemie heeft zich met name afgespeeld in het Verenigd Koninkrijk in de jaren tachtig en negentig, gerelateerd aan de toen grootschalige epidemie van BSE. Tot op heden worden de meeste gevallen van vCJD dan ook gemeld vanuit het Verenigd Koninkrijk (in oktober 2021 waren er 232 gevallen wereldwijd, waarvan 178 uit het Verenigd Koninkrijk (Figuur 1)(McManus, 2022). Na het Verenigd Koninkrijk heeft Frankrijk de meeste gevallen gehad (28). Daarnaast zijn er enkele gevallen geweest in onder meer Spanje (5), Ierland (4) en de Verenigde Staten (4), Italië (3) en Nederland (3)(Figuur 1). Individuele gevallen in Japan en Taiwan hebben zich voorgedaan bij personen die ten tijde van de BSE-crisis gedurende ten minste enkele weken in het Verenigd Koninkrijk verbleven.



Figuur 1: Gerapporteerde gevallen van variant Creutzfeldt-Jakob (vCJD) wereldwijd tot maart 2021. Bron: Creutzfeldt-Jakob Disease International Surveillance Network en casus rapport uit Frankrijk in 2020 (Brandel, 2020; McManus, 2022).



Verspreiding in de wereld bij dieren

BSE kwam in de jaren negentig vooral in Europa voor, met veel besmettingsgevallen in Engeland en Ierland, Portugal, Frankrijk en Spanje. Sinds 2009 zijn wereldwijd aantallen besmette runderen flink gedaald. Sommige EU landen geven op vrijwillige basis het type BSE door aan

EFSA dat bij runderen wordt aangetroffen. Recente BSE-gevallen betroffen de atypische variant van BSE (EFSA, 2022). In 2023 zijn buiten Nederland de afgelopen vijf jaar in de EU drie meldingen geweest van een atypische BSE-besmetting; in 2021 twee meldingen (Duitsland en Italië) en in 2017 één melding (Zwitserland).

Voorkomen in Nederland

CJD

De incidentie van CJD in Nederland is vergelijkbaar met de wereldwijde incidentie. De jaarlijkse incidentie in Nederland is licht toegenomen sinds 2010. Zie ook [dit artikel](#) met een overzicht van 29 jaar surveillance van prionziekten in Nederland. Tot 2009 werd gemiddeld 1,1 per miljoen inwoners per jaar gediagnosticeerd met prionziekte, in de periode 2010-2021 waren dit er gemiddeld 1,8 per miljoen per jaar (Karamuji?-?omi?, 2022). Wat betreft genetische CJD, zijn er van 1993-2021 in Nederland 28 patiënten met een genetische prionziekte geregistreerd, dat is 5% van het totale aantal geregistreerde prionziekten (Karamuji?-?omi?, 2022).

vCJD

Tot 2022 is in Nederland de diagnose variant-CJD gesteld bij drie patiënten: in 2005, 2006 en 2009. Ondanks dat de hersenobductie sinds 2022 niet meer wordt uitgevoerd in Nederland (alleen op verzoek van de nabestaanden), bestaat er nog steeds actieve surveillance voor vCJD.



Voorkomen in Nederland bij dieren

In 2011 en in 2023 is bij één rund BSE aangetoond (de atypische variant). In 2010 is bij twee runderen BSE aangetoond, waarvan één een gezond slachtrund betrof. CWD komt net als TME niet in Nederland voor. In Nederland is bij geiten en schapen nooit BSE aangetoond (WBVR, 2023).

Preventie

Immunisatie

Geen.

Algemene preventieve maatregelen

CJD

Het treffen van algemene preventieve maatregelen ter voorkoming van iatrogene transmissie van CJD is met name van toepassing binnen het ziekenhuis. In ziekenhuizen en klinieken waar met risicomateriaal wordt gewerkt moeten algemene preventieve maatregelen worden genomen om te voorkomen dat potentieel aanwezige prioneiwitten op instrumentarium of in liquor in direct contact komen met risicoweefsel van patiënten en medewerkers. Zie hiervoor verder de [WIP-richtlijn Prionziekten](#) en aankomende SRI-richtlijn Prionziekten, die beschrijft wat te doen met (mogelijk) gecontamineerd instrumentarium.

vCJD

Preventie bestaat uit het voorkomen van BSE en voorkomen dat met BSE besmette producten terechtkomen in de voedselketen. Dit is bereikt door dierlijke producten volledig te weren uit voer voor herkauwers, waardoor besmettelijke BSE grotendeels geëlimineerd is (m.u.v. de atypische 'ouderdoms-BSE', zie ook [Epidemiologie](#)).

Er is daarnaast ook nog een klein risico op overdracht van vCJD via bloedtransfusie.

Daarom zijn in Nederland diverse maatregelen van kracht:

- De verwijdering van witte bloedcellen uit donorbloed (leukodepletie) vermindert de infectiviteit van bloed (Gregori, 2004; van Aken, 2001).
- Uitsluiting van donoren die tussen 1 januari 1980 en 31 december 1996 gedurende zes maanden of langer in het Verenigd Koninkrijk verbleven;
- Uitsluiting van donoren die vanaf 1980 zelf een bloedtransfusie hebben ontvangen.

Naar aanleiding van de aanwijzingen van transmissie via bloed in het Verenigd Koninkrijk zijn extra maatregelen getroffen. Mensen die bloed hebben ontvangen van donoren die later vCJD hebben ontwikkeld, worden hierover geïnformeerd. Men wordt geadviseerd af te zien van het doneren van bloed, organen of weefsels en bij operaties en tandheelkundige ingrepen de (tand)artsen te waarschuwen opdat extra voorzorgsmaatregelen kunnen worden genomen. Daarnaast worden ook in het Verenigd Koninkrijk donoren uitgesloten die vanaf 1980 een bloedtransfusie hebben ontvangen. Er is geen methode om betrouwbaar de aanwezigheid van prionen in donorbloed aan te tonen (McManus, 2022).



Preventieve maatregelen bij dieren

De voornaamste maatregel om te voorkomen dat mensen met BSE worden besmet is het verplicht verwijderen en vernietigen van specifiek risicomateriaal (SRM) van alle geslachte herkauwers. Tot SRM behoren onder andere hersenen, ruggenmerg, ogen, tonsillen en darmen van runderen, schapen en geiten. Al het SRM wordt verbrand en mag dus ook niet in diervoer voor landbouwhuisdieren worden verwerkt. Daarnaast zijn er maatregelen van kracht om te voorkomen dat herkauwers in Nederland gevoed worden met dierlijk materiaal.

Desinfectie

Bij verdenking op vCJD of wanneer vCJD is vastgesteld bij een patiënt moeten bij medische ingrepen aanvullende maatregelen worden getroffen. Welke maatregelen dat zijn, is afhankelijk van het besmettingsrisico (welke weefsels en/of vloeistoffen) en in welke mate de diagnose vCJD vaststaat. Voor de juiste werkwijze wordt verwezen naar de [WIP-richtlijn Prionziekten](#) en aankomende SRI-richtlijn Prionziekten.

De standaardmethoden voor reiniging, desinfectie en steriliseren zijn niet toereikend voor het inactiveren van prionen. Instrumenten die gebruikt zijn bij weefsels die aangemerkt zijn als een hoog of middelhoog risico, dienen na gebruik worden weggegooid of enkel hergebruikt te worden bij dezelfde patiënt.

Maatregelen

Meldingsplicht

CJD is een meldingsplichtige ziekte, groep C volgens de Wet publieke gezondheid. De meldingsprocedure wijkt af van die van andere meldingsplichtige aandoeningen. Zie voor de rollen en taakverdeling de [Bijlage extramurale procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob](#).

CJD

De behandelend arts en/of het laboratorium dient zowel een waarschijnlijke als vastgestelde diagnose van CJD binnen één werkdag te melden aan de Landelijke

Registratie Prionziekten van het Erasmus MC: 010-7043391.

Toelichting: In de praktijk worden er in Nederland geen obducties meer gedaan bij verdenkingen van (v)CDJ. Hierdoor komt het zelden tot nooit tot een bevestigde diagnose van CJD maar meestal tot een (zeer) waarschijnlijke diagnose (zie ook de criteria voor de melding en paragraaf [Diagnostiek](#)), **vandaar dat de behandelend arts de waarschijnlijke diagnose dient te melden.**

De Landelijke Registratie Prionziekten verifieert de diagnose en geeft binnen twee werkdagen de melding door aan de afdeling infectieziektebestrijding van de GGD (de GGD in de regio waar de patiënt woont). De GGD registreert de melding in Osiris (binnen één week). De Landelijke Registratie Prionziekten neemt vervolgens contact op met de patiënt en diens familie via online consultaties en bespreekt de optie tot deelname aan wetenschappelijk onderzoek (en het belang daarvan) in de vorm van een vragenlijst en bloedafname.

Meldingscriteria CJD:

Let op: Zowel waarschijnlijke CJD als vastgestelde CJD moet worden gemeld.

Vastgestelde CJD:

Neuropathologische bevestiging (door hersenobductie of biopsie).

Waarschijnlijke CJD:

Ziektebeeld gekenmerkt door progressieve dementie in combinatie met

- twee of meer van de volgende vier verschijnselen:
 - myoclonus
 - visuele of cerebellaire stoornissen
 - piramidale of extrapiramidale verschijnselen
 - akinetisch mutismein combinatie met;
 - karakteristiek EEGen/of
 - hyperintense signaal van de basale kernen op Flair of DWI-serie op MRIen/of
 - positieve 14-3-3 liquortest en duur < 2 jaar.

OF

- een positieve RT-QuIC test

Zie voor toelichting van de diagnostische stappen het hoofdstuk [Diagnostiek](#).

vCJD

De behandelend arts en/of het laboratorium dient zowel een waarschijnlijke als vastgestelde diagnose van vCJD binnen 24 uur te melden aan de Landelijke Registratie Prionziekten van het Erasmus MC: 010-7043391.

Toelichting: In de praktijk worden er in Nederland geen obducties meer gedaan bij verdenkingen van (v)CDJ, hierdoor komt het zelden tot nooit tot een bevestigde diagnose van (v)CJD, maar meestal tot een (zeer) waarschijnlijke diagnose (zie ook de criteria voor de melding en de paragraaf Diagnostiek), **vandaar dat de behandelend arts de waarschijnlijke diagnose dient**

te melden.

De Landelijke Registratie Prionziekten neemt na verificatie van de verdenking, binnen 24 uur telefonisch contact op met de LCI en GGD. LCI en GGD hebben vervolgens binnen 24 uur contact over te nemen maatregelen. De GGD registreert elektronisch de melding in OSIRIS (binnen 24 uur).

Meldingscriteria vCJD

Let op: Zowel waarschijnlijke vCJD als vastgestelde vCJD moet worden gemeld.

Vastgestelde vCJD

Progressieve neuropsychiatrische stoornis met neuropathologische bevestiging van vCJD (spongiose en uitgebreide PrP-deposities in cerebrum en cerebellum met floride plaques).

Waarschijnlijke vCJD

Ziektebeeld gekenmerkt door:

- progressieve neuropsychiatrische stoornis
- duur van de ziekte > 6 maanden
- waarbij routineonderzoek niet duidt op een alternatieve diagnose
- er geen voorgeschiedenis is van potentieel iatrogene blootstelling
- er geen bewijs bestaat voor een familiale vorm van de overdraagbare spongiforme encefalopathieën

in combinatie met vier van de vijf volgende verschijnselen

- vroege psychiatrische symptomen
- aanhoudende pijnlijke sensibiliteitsstoornissen
- ataxie
- myoclonus **of** chorea **of** dystonie
- dementie

in combinatie met

- een EEG dat in een vroeg stadium niet de typische verschijnselen van sporadische CJD vertoont (in een laat stadium van vCJD kunnen soms trifasische periodieke complexen worden gezien)

in combinatie met

- een bilateraal symmetrisch verhoogd signaal in het pulvinar op de MRI-scan.

OF

Een ziektebeeld gekenmerkt door:

- progressieve neuropsychiatrische stoornis
- duur van de ziekte > 6 maanden
- waarbij routine-onderzoek niet duidt op een alternatieve diagnose
- er geen voorgeschiedenis is van potentieel iatrogene blootstelling
- er geen bewijs bestaat voor een familiale vorm van de overdraagbare spongiforme encefalopathieën

in combinatie met

- positief tonsil biopt.



Meldingsplicht veterinaire

Dierenartsen en veehouders zijn verplicht om dieren met verschijnselen van BSE te melden aan de NVWA. Laboratoria, dierenartsen en veehouders hebben een meldingsplicht voor scrapie. Voor beide ziekten bestaat daarnaast een bestrijdingsplicht.

Inschakelen van andere instanties

Zie voor de rollen en taakverdeling de [Bijlage extramurale procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob](#).

Bronopsporing

CJD

Geen. Eventueel kan een onderzoek worden ingesteld als er zich een bijzonder aantal casus in een bepaalde regio voordoen in korte tijd.

vCJD

Bij vCJD wordt nagegaan hoe de patiënt kan zijn besmet. Zie voor de rollen en taakverdeling de [Bijlage extramurale procedures bij melding van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob](#).

Contactonderzoek

CJD

Het ziekenhuis of de instelling waarin de patiënt ligt of is overleden of een medische ingreep heeft ondergaan, is verantwoordelijk voor het beoordelen van het besmettingsrisico en eventueel benodigde inventarisatie van personen (patiënten en medewerkers) die mogelijk risico hebben gelopen op besmetting in het ziekenhuis. Zie de [WIP-richtlijn Prionziekten](#) en aankomende SRI-richtlijn Prionziekten.

vCJD

Het ziekenhuis waar de patiënt heeft gelegen, is overleden of een medische ingreep heeft ondergaan, is verantwoordelijk voor het beoordelen van het besmettingsrisico en eventueel benodigde inventarisatie van personen (patiënten en medewerkers) die mogelijk risico hebben gelopen op besmetting in het ziekenhuis. Zie de [WIP-richtlijn Prionziekten](#) en aankomende SRI-richtlijn Prionziekten. De GGD heeft alleen een rol in de inventarisatie van ingrepen en mogelijke risico's buiten het ziekenhuis of de zorginstelling, in de praktijk komt dit heel weinig voor. De IGJ zorgt, indien van toepassing, voor het uit de roulatie nemen van eventueel resterende bloedproducten en andere gedoneerde weefsels van de patiënt.

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

CJD

Het ziekenhuis of de zorginstelling onderzoekt de besmettingsrisico's en zal daarnaast informatie aan de direct betrokkenen verstrekken. De belangrijkste vragen zullen zorg voor de patiënt en preventie van mogelijk secundaire transmissie betreffen. De Landelijke Registratie Prionziekten (Afdeling Epidemiologie, Erasmus MC) is beschikbaar voor overleg voor artsen, GGD en familieleden. De GGD kan zo nodig vragen van het algemene publiek of de pers beantwoorden (in samenwerking met het ziekenhuis).

Indien er een risico is op besmetting van anderen via instrumentarium dat in contact is geweest met hoog-risicoweefsel van een patiënt, neemt het ziekenhuis indien mogelijk het instrumentarium direct in quarantaine bij de eerste verdenking, of vernietigt het bij een zekere

diagnose of overlijden zonder obductie. Het ziekenhuis verricht een risico-inschatting en zo nodig worden patiënten die mogelijk zijn blootgesteld geïdentificeerd. De GGD is hierbij betrokken. De LCI en de Landelijke Registratie Prionziekten kunnen worden geconsulteerd om te beoordelen of er verdere stappen/maatregelen nodig zijn.

Het lichamelijk overschot is potentieel besmettelijk. Er is geen besmettingsrisico bij opbaren en begraven of cremieren van het lichaam (zie [Besmettelijkheid](#)). Balseming dient vermeden te worden en bij uitzondering alleen verricht door speciaal geschoold personeel. Geadviseerd wordt aan academische centra om het lichaam van een patiënt met vermoedelijk CJD niet als anatomisch specimen te accepteren.

vCJD

Het ziekenhuis verstrekt informatie aan direct betrokkenen. De GGD beantwoordt in samenspraak met het ziekenhuis eventuele vragen van lokale media en het algemeen publiek. De landelijke pers wordt verwezen naar de persvoorlichting van het RIVM. Ook de Landelijke Registratie Prionziekten is beschikbaar voor overleg voor GGD, ziekenhuizen en direct betrokkenen.

Wanneer de GGD de melding van een waarschijnlijke of vastgestelde vCJD krijgt, overlegt zij met de LCI over de noodzakelijke gegevensverzameling ten aanzien van de patiënt. In tegenstelling tot bij de sporadische vorm van de ziekte, kan obductie zo nodig juridisch worden afgedwongen in het belang van de publieke gezondheid; tot nu toe is dit in Nederland niet nodig geweest. Zie verder de [bijlage Extramurale procedures bij melding van de ziekte Creutzfeldt-Jakob](#).

Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Geen.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Geen.

Behandeling

CJD

Er is geen genezing voor CJD mogelijk. Trials met medicatie worden bemoeilijkt door de zeldzaamheid van de ziekte en het feit dat de diagnose pas gesteld wordt als de pathologische processen al vergevorderd zijn (Geschwind, 2008). De behandeling van een CJD-patiënt is gericht op symptoombestrijding en comfort.

vCJD

Er is vooralsnog geen behandeling die tot genezing leidt. Experimenten met intrathecaal pentosanpolysulfaat hebben wisselende resultaten laten zien in het vertragen van het ziekteproces.



Behandeling bij dieren

Dieren met BSE worden geëuthanaseerd conform veterinaire regelgeving.

Historie

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) behoort tot de spongiforme encefalopathieën (sponsvormige hersenafwijkingen). Species-specifieke spongiforme encefalopathieën komen in de natuur voor bij de mens en andere zoogdieren, waaronder rund, schaap en andere herkauwers en katachtigen. Ze worden ook wel Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) genoemd (Aguzzi, 2001). De sporadische vorm van CJD (voorheen noemden we dit 'klassieke' vorm) werd in de jaren twintig van de twintigste eeuw voor het eerst beschreven (Wilkins & Brody, 1971). Naast de klassieke vorm werd in 1996 in het Verenigd Koninkrijk de variantvorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (vCJD) beschreven: gevallen van CJD bij vaak jonge in plaats van oudere patiënten, met een specifieke klinische presentatie en een relatief langdurend ziektebeeld (Will, 1996). Deze vorm van CJD werd al snel in verband gebracht met consumptie van dierlijke producten van runderen met BSE.

Sindsdien zijn er interventies geweest om BSE te elimineren en te voorkomen dat potentieel met BSE besmette rundvleesproducten in de voedselketen terechtkomen. In 1989 werd het verboden om diermeel afkomstig van herkauwers te voeren aan herkauwers. In 1990 werd een verbod ingesteld op import van Brits diermeel. In 1993 zijn maatregelen getroffen om te voorkomen dat resten van diermeel in mengvoeders voor herkauwers terechtkomen. In 1997 zijn organen die een verhoogd risico vormen in verband met BSE, uitgesloten van menselijke consumptie. Het gaat om hersenen, ruggenmerg, ogen en tonsillen van runderen. De monitoring op alle runderen boven de 30 maanden die voor slacht gaan is afgeschaft in februari 2013. Binnen de EU moeten alleen verplicht getest worden: gezonde runderen ouder dan 30 maanden uit Roemenië of Bulgarije, of in nood geslachte runderen ouder dan 48 maanden (ouder dan 24 maanden indien uit Roemenië of Bulgarije)(Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit).

Naast de preventieve maatregelen in de diersector, is er internationale surveillance (ECDC, CDC) om de kans op een dergelijke epidemie in de toekomst te beperken.

Literatuur

- ACDP-TSE. (2023). *Guidance Minimise transmission risk of CJD and vCJD in healthcare settings*. Retrieved June 2 from <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-from-the-acdp-tse-risk-management-subgroup-formerly-tse-working-group>
- Aguzzi, A., Montrasio, F., & Kaeser, P. S. (2001). Prions: health scare and biological challenge. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2(2), 118-126. <https://doi.org/10.1038/35052063>
- Babelhadj, B., Di Bari, M. A., Pirisinu, L., Chiappini, B., Gaouar, S. B. S., Riccardi, G., Marcon, S., Agrimi, U., Nonno, R., & Vaccari, G. (2018). Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria. *Emerg Infect Dis*, 24(6), 1029-1036. <https://doi.org/10.3201/eid2406.172007>
- Blennow, K., Johansson, A., & Zetterberg, H. (2005). Diagnostic value of 14-3-3beta immunoblot and T-tau/P-tau ratio in clinically suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Med*, 16(6), 1147-1149.
- Brandel, J.-P., Vlaicu, M. B., Culeux, A., Belondrade, M., Bougard, D., Grznarova, K., Denouel, A., Plu, I., Bouaziz-Amar, E., Seilhean, D., Lévassieur, M., & Haïk, S. (2020). Variant Creutzfeldt–Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 83-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2000687>
- Brandel, J. P., Heath, C. A., Head, M. W., Lévassieur, E., Knight, R., Laplanche, J. L., Langeveld, J. P., Ironside, J. W., Hauw, J. J., Mackenzie, J., Alperovitch, A., Will, R. G., & Haïk, S. (2009). Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: Evidence for the same agent strain. *Ann Neurol*, 65(3), 249-256. <https://doi.org/10.1002/ana.21583>

- Budka, H. (2003). Neuropathology of prion diseases. *British Medical Bulletin*, 66(1), 121-130. <https://doi.org/10.1093/bmb/66.1.121>
- Carlson, G. A., & Prusiner, S. B. (2021). How an Infection of Sheep Revealed Prion Mechanisms in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094861>
- CDC. (2021, 18-10-2021). *Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD)*. Retrieved 30-06-2023 from <https://www.cdc.gov/prions/vcjd/diagnostic-criteria.html>
- Corbett, G. T., Wang, Z., Hong, W., Colom-Cadena, M., Rose, J., Liao, M., Asfaw, A., Hall, T. C., Ding, L., DeSousa, A., Frosch, M. P., Collinge, J., Harris, D. A., Perikinton, M. S., Spires-Jones, T. L., Young-Pearse, T. L., Billinton, A., & Walsh, D. M. (2020). PrP is a central player in toxicity mediated by soluble aggregates of neurodegeneration-causing proteins. *Acta Neuropathol*, 139(3), 503-526. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02114-9>
- ECDC. (2017). *Facts about variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Retrieved June 2023 from <https://www.ecdc.europa.eu/en/vcjd/facts>
- ECDC. (2023). *CJD-SOP-for-RT-QuIC-final-feb-2020.pdf*. Retrieved August 2023 from <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/CJD-SOP-for-RT-QuIC-final-feb-2020.pdf>
- EFSA. (2022). The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in 2021. *EFSA Journal*, 20(11), e07655. <https://doi.org/https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7655>
- EU. (2023). *TSE/BSE explained*. Retrieved May 2023 from https://food.ec.europa.eu/safety/biological-safety/food-borne-diseases-zoonoses/control-ts-es_en#ecl-inpage-234
- Geschwind, M. D., Martindale, J., Miller, D., DeArmond, S. J., Uyehara-Lock, J., Gaskin, D., Kramer, J. H., Barbaro, N. M., & Miller, B. L. (2003). Challenging the Clinical Utility of the 14-3-3 Protein for the Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Archives of Neurology*, 60(6), 813-816. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.6.813>
- Geschwind, M. D., Tan, K. M., Lennon, V. A., Barajas, R. F., Jr., Haman, A., Klein, C. J., Josephson, S. A., & Pittock, S. J. (2008). Voltage-Gated Potassium Channel Autoimmunity Mimicking Creutzfeldt-Jakob Disease. *Archives of Neurology*, 65(10), 1341-1346. <https://doi.org/10.1001/archneur.65.10.1341>
- Gill, O. N., Spencer, Y., Richard-Loendt, A., Kelly, C., Brown, D., Sinka, K., Andrews, N., Dabaghian, R., Simmons, M., Edwards, P., Bellerby, P., Everest, D. J., McCall, M., McCardle, L. M., Linehan, J., Mead, S., Hilton, D. A., Ironside, J. W., & Brandner, S. (2020). Prevalence in Britain of abnormal prion protein in human appendices before and after exposure to the cattle BSE epizootic. *Acta Neuropathol*, 139(6), 965-976. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02153-7>
- Glatzel, M., Giger, O., Seeger, H., & Aguzzi, A. (2004). Variant Creutzfeldt-jakob disease: between lymphoid organs and brain. *Trends Microbiol*, 12(2), 51-53. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2003.12.001>
- Green, A.J.E. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Practical Neurology* 2019;19:49-55. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001935>
- Greenlee, J. J., & Greenlee, M. H. (2015). The transmissible spongiform encephalopathies of livestock. *Ilar j*, 56(1), 7-25. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv008>
- Gregori, L., McCombie, N., Palmer, D., Birch, P., Sowemimo-Coker, S. O., Giulivi, A., & Rohwer, R. G. (2004). Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet*, 364(9433), 529-531. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16812-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16812-8)
- Hewitt, P. E., Llewelyn, C. A., Mackenzie, J., & Will, R. G. (2006). Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang*, 91(3), 221-230. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2006.00833.x>

- Hill, A. F., Butterworth, R. J., Joiner, S., Jackson, G., Rossor, M. N., Thomas, D. J., Frosh, A., Tolley, N., Bell, J. E., Spencer, M., King, A., Al-Sarraj, S., Ironside, J. W., Lantos, P. L., & Collinge, J. (1999). Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet*, 353(9148), 183-189. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)12075-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)12075-5)
- Ironside, J. W., & Head, M. W. (2004). Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol*, 284, 133-159.
- Ironside, J. W., Ritchie, D. L., & Head, M. W. (2017). Prion diseases. *Handb Clin Neurol*, 145, 393-403. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802395-2.00028-6>
- Jansen, C., Parchi, P., Capellari, S., Ibrahim-Verbaas, C. A., Schuur, M., Strammiello, R., Corrado, P., Bishop, M. T., van Gool, W. A., Verbeek, M. M., Baas, F., van Saane, W., Spliet, W. G., Jansen, G. H., van Duijn, C. M., & Rozemuller, A. J. (2012). Human prion diseases in the Netherlands (1998-2009): clinical, genetic and molecular aspects. *PLoS One*, 7(4), e36333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036333>
- Jones, E., Hummerich, H., Viré, E., Uphill, J., Dimitriadis, A., Speedy, H., Campbell, T., Norsworthy, P., Quinn, L., Whitfield, J., Linehan, J., Jaunmuktane, Z., Brandner, S., Jat, P., Nihat, A., How Mok, T., Ahmed, P., Collins, S., Stehmann, C., . . . Mead, S. (2020). Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *Lancet Neurol*, 19(10), 840-848. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30273-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30273-8)
- Karamuji?-?omi?, H., Rozemuller, A. J. M., Verbeek, M. M., Lemstra, A. W., Ikram, M. A., & van Duijn, C. M. (2022). [Prion diseases in The Netherlands: twenty-nine years of surveillance]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 166. (Prionziekten in Nederland.)
- Kova?, V., & ?urin Šerbec, V. (2022). Prion Protein: The Molecule of Many Forms and Faces. *Int J Mol Sci*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031232>
- Ladogana, A., Puopolo, M., Croes, E. A., Budka, H., Jarius, C., Collins, S., Klug, G. M., Sutcliffe, T., Giulivi, A., Alperovitch, A., Delasnerie-Laupretre, N., Brandel, J. P., Poser, S., Kretzschmar, H., Rietveld, I., Mitrova, E., Cuesta Jde, P., Martinez-Martin, P., Glatzel, M., . . . Zerr, I. (2005a). Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*, 64(9), 1586-1591. <https://doi.org/10.1212/01.Wnl.0000160117.56690.B2>
- Ladogana, A., Puopolo, M., Poggi, A., Almonti, S., Mellina, V., Equestre, M., & Pocchiari, M. (2005b). High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. *Neurology*, 64(9), 1592-1597. <https://doi.org/10.1212/01.Wnl.0000160118.26865.11>
- Laurén, J., Gimbel, D. A., Nygaard, H. B., Gilbert, J. W., & Strittmatter, S. M. (2009). Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers. *Nature*, 457(7233), 1128-1132. <https://doi.org/10.1038/nature07761>
- Matamoros-Angles, A., Mohammadi, B., Song, F., Shafiq, M., Brenna, S., Puig, B., Glatzel, M., & Altmepfen, H. C. (2023). Inducing prion protein shedding as a neuroprotective and regenerative approach in pathological conditions of the brain: from theory to facts. *Neural Regeneration Research*, 18(9), 1869-1875. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.366496>
- McManus, H., Seed, C. R., Hoad, V. C., Kiely, P., Kaldor, J. M., Styles, C. E., Yang, H., Law, M., & Gosbell, I. B. (2022). Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by blood transfusion in Australia. *Vox Sang*, 117(8), 1016-1026. <https://doi.org/10.1111/vox.13290>
- Meissner, B., Kallenberg, K., Sanchez-Juan, P., Collie, D., Summers, D. M., Almonti, S., Collins, S. J., Smith, P., Cras, P., Jansen, G. H., Brandel, J. P., Coulthart, M. B., Roberts, H., Van Everbroeck, B., Galanaud, D., Mellina, V., Will, R. G., & Zerr, I. (2009). MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 72(23), 1994-2001.
- Mok, T., Jaunmuktane, Z., Joiner, S., Campbell, T., Morgan, C., Wakerley, B., Golestani, F., Rudge, P., Mead, S., Jäger, H. R., Wadsworth, J. D., Brandner, S., & Collinge, J. (2017). Variant Creutzfeldt-Jakob Disease in a Patient with Heterozygosity at PRNP

- Codon 129. *N Engl J Med*, 376(3), 292-294. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1610003>
- Orrú, C. D., Groveman, B. R., Raymond, L. D., Hughson, A. G., Nonno, R., Zou, W., Ghetti, B., Gambetti, P., & Caughey, B. (2015). Bank Vole Prion Protein As an Apparently Universal Substrate for RT-QuIC-Based Detection and Discrimination of Prion Strains. *PLoS Pathog*, 11(6), e1004983.
 - Parchi, P., de Boni, L., Saverioni, D., Cohen, M. L., Ferrer, I., Gambetti, P., Gelpi, E., Giaccone, G., Hauw, J. J., Höftberger, R., Ironside, J. W., Jansen, C., Kovacs, G. G., Rozemuller, A., Seilhean, D., Tagliavini, F., Giese, A., & Kretzschmar, H. A. (2012). Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol*, 124(4), 517-529. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1002-8>
 - Parchi, P., Giese, A., Capellari, S., Brown, P., Schulz-Schaeffer, W., Windl, O., Zerr, I., Budka, H., Kopp, N., Piccardo, P., Poser, S., Rojiani, A., Streichemberger, N., Julien, J., Vital, C., Ghetti, B., Gambetti, P., & Kretzschmar, H. (1999). Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*, 46(2), 224-233.
 - Prusiner, S. B. (1998). Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(23), 13363-13383. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.23.13363>
 - Rhoads, D. D., Wrona, A., Foutz, A., Blevins, J., Glisic, K., Person, M., Maddox, R. A., Belay, E. D., Schonberger, L. B., Tatsuoka, C., Cohen, M. L., & Appleby, B. S. (2020). Diagnosis of prion diseases by RT-QuIC results in improved surveillance. *Neurology*, 95(8), e1017-e1026. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000010086>
 - Rudge, P., Jaunmuktane, Z., Adlard, P., Bjurstrom, N., Caine, D., Lowe, J., Norsworthy, P., Hummerich, H., Druyeh, R., Wadsworth, J. D., Brandner, S., Hyare, H., Mead, S., & Collinge, J. (2015). Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Brain*, 138(Pt 11), 3386-3399. <https://doi.org/10.1093/brain/awv235>
 - Simon, M., & Peter, R. (2017). CJD mimics and chameleons. *Practical Neurology*, 17(2), 113-121. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2016-001571>
 - Spiropoulos, J., Lockey, R., Sallis, R. E., Terry, L. A., Thorne, L., Holder, T. M., Beck, K. E., & Simmons, M. M. (2011). Isolation of prion with BSE properties from farmed goat. *Emerg Infect Dis*, 17(12), 2253-2261. <https://doi.org/10.3201/eid1712.110333>
 - Stoeck, K., Sanchez-Juan, P., Gawinecka, J., Green, A., Ladogana, A., Pocchiari, M., Sanchez-Valle, R., Mitrova, E., Sklaviadis, T., Kulczycki, J., Slivarichova, D., Saiz, A., Calero, M., Knight, R., Aguzzi, A., Laplanche, J. L., Peoc'h, K., Schelzke, G., Karch, A., . . . Zerr, I. (2012). Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain*, 135(Pt 10), 3051-3061.
 - Thomas, S., Roberts, B., Domanovi?, D., Kramer, K., Klochkov, D., Sivasubramaniam, S., Miloslavich, D., Plançon, J. P., Rossi, F., Misztela, D., Kirkpatrick, L., Mifflin, G., Birchall, J., McLintock, L., & Knight, R. (2023). Safety profile of plasma for fractionation donated in the United Kingdom, with respect to variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Vox Sang*, 118(5), 345-353. <https://doi.org/10.1111/vox.13416>
 - Thompson, A., MacKay, A., Rudge, P., Lukic, A., Porter, M. C., Lowe, J., Collinge, J., & Mead, S. (2014). Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease. *Am J Psychiatry*, 171(3), 265-274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111460>
 - van Aken, W. G. (2001). ['Variant of Creutzfeldt-Jacob disease and blood transfusion'; report of the Dutch Health Council]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 145(30), 1444-1447. ('Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bloedtransfusie'; rapport van de Gezondheidsraad.)
 - WBVR. (2023). *BSE in Nederland*. Retrieved May 2023 from <https://www.wur.nl/nl/onderzoek-resultaten/onderzoeksinstituten/bioveterinary-research/dierziekten/prionziekten/bse-de-gekkekoeienziekte/bse-in-nederland-eeen-stukje->

historie.htm

- Wieser, H. G., Schindler, K., & Zumsteg, D. (2006). EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*, 117(5), 935-951.
- Wilkins, R. H., & Brody, I. A. (1971). Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 25(6), 572-573. <https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490060106011>
- Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., & Smith, P. G. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, 347(9006), 921-925. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91412-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91412-9)
- Will, R. G., Zeidler, M., Stewart, G. E., Macleod, M. A., Ironside, J. W., Cousens, S. N., Mackenzie, J., Estibeiro, K., Green, A. J., & Knight, R. S. (2000). Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*, 47(5), 575-582.
- Zeidler, M., Stewart, G. E., Barraclough, C. R., Bateman, D. E., Bates, D., Burn, D. J., Colchester, A. C., Durward, W., Fletcher, N. A., Hawkins, S. A., Mackenzie, J. M., & Will, R. G. (1997). New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet*, 350(9082), 903-907. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)07472-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)07472-2)
- Zerr, I., Kallenberg, K., Summers, D. M., Romero, C., Taratuto, A., Heinemann, U., Breithaupt, M., Vargas, D., Meissner, B., Ladogana, A., Schuur, M., Haik, S., Collins, S. J., Jansen, G. H., Stokin, G. B., Pimentel, J., Hewer, E., Collie, D., Smith, P., Sanchez-Juan, P. (2009). Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 132(Pt 10), 2659-2668.