

Beoordelingsrapport zileuton (Zyflo[®]) bij de indicatie syndroom van Sjögren-Larsson.

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het niet in Nederland geregistreerde geneesmiddel zileuton (Zyflo[®]) bij de indicatie syndroom van Sjögren-Larsson. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen: Het syndroom van Sjögren-Larsson komt in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Betreffende de toepassing van het in Nederland niet geregistreerde geneesmiddel zileuton voor de symptomatische behandeling van vooral de jeuk zijn weinig gegevens beschikbaar die echter alle wijzen op werkzaamheid. Er zijn dus aanwijzingen voor een positief effect en er is bewijs van niveau 3 (Offringa et al., 2003). Derhalve kan deze toepassing worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

2. Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft een aanvraag ontvangen voor vergoeding van zileuton voor de indicatie syndroom van Sjögren-Larsson. Om deze reden heeft deze ziektekostenverzekeraar bij het CVZ een vrijwillige adviesaanvraag gedaan betreffende de vraag of zileuton voor deze indicatie als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd en dus voor vergoeding in aanmerking komt.

3. Regelgeving

Zileuton is in Nederland niet geregistreerd. "Deze niet-geregistreerde geneesmiddelen vallen alleen onder de verzekerde farmaceutische zorg als de toepassing van het geneesmiddel rationele farmacotherapie betreft. Voor geïmporteerde, niet-geregistreerde geneesmiddelen geldt de aanvullende voorwaarde dat het geneesmiddel bestemd dient te zijn voor een patiënt die aan een ziekte lijdt die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners." (Farmacotherapeutisch Kompas 2007, blz. 1143).

Het gaat dus om de vraag of de toepassing van zileuton bij patiënten met het syndroom van Sjögren-Larsson kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie die is gedefinieerd als "de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt." (Farmacotherapeutisch Kompas 2007, blz. 13), en om de vraag of het syndroom van Sjögren-Larsson in Nederland niet vaker voorkomt dan 1 op de 150.000 inwoners.

4. Syndroom van Sjögren-Larsson

Het syndroom van Sjögren-Larsson (ICD E71.3) is een zeldzame autosomaal recessief overervende ziekte die is gekenmerkt door congenitale ichthyosis, spastische di- of quadriplegie en mentale retardatie (Sjögren en Larsson, 1957). Daarnaast komen ook nog andere symptomen voor zoals jeuk, epileptische aanvallen, fotofobie en verminderde visus (Willemsen en Rotteveel, 2001). Patiënten met het syndroom van Sjögren-Larsson hebben een deficiëntie van het in de microsomen aanwezige enzym vetaldehyde dehydrogenase ('fatty aldehyde dehydrogenase'; FALDH), dat de omzetting van een aantal middellange en lange vetaldehyden, afkomstig van vetalcoholen, in de overeenkomstige vetzuren katalyseert alsmede de α -oxidatie van fytaanzuur en de ω -oxidatie van leukotrien B₄. Als gevolg van de deficiëntie ontstaat een stapeling van vetalcoholen en ω -aldehyden. Hoe deze stapeling leidt tot de klinische symptomen is nog niet duidelijk. De afwijking is gelegen op gen 17 en er zijn veel verschillende mutaties bekend (Gordon, 2007)

5. Zileuton

Zileuton is niet in Nederland maar wel in de Verenigde Staten op de markt. Het is een specifieke remmer van 5-lipoxygenase die de vorming van leukotriënen (LTB₄, LTC₄, LTD₄ en LTE₄) remt die wordt toegepast bij de behandeling van astma. De dosering is doorgaans viermaal daags 600 mg. De belangrijkste bijwerking is dyspepsie. Zileuton kan verhoging van de transaminasen veroorzaken.

6. Komt het syndroom van Sjögren-Larsson in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners?

In 2001 schreven **Willemsen en Rotteveel (2001)** dat er in Nederland 19 patiënten met het syndroom van Sjögren-Larsson bekend waren. Het is niet aannemelijk dat er in de tussenliggende 7 jaren zoveel patiënten zijn geboren dat de prevalentie thans hoger zou zijn dan 1 op de 150.000.

Desgevraagd deelde een deskundige mede dat er in Nederland thans per jaar één tot twee kinderen met het syndroom van Sjögren-Larsson worden geboren. De incidentie wordt thans geschat op 1 op 200.000 tot 1 op 400.000.

7. Kan de toepassing van zileuton bij de behandeling van het syndroom van Sjögren-Larsson worden beschouwd als rationele farmacotherapie?

Er zijn slechts zeer weinig gegevens beschikbaar betreffende de toepassing van zileuton bij het syndroom van Sjögren-Larsson. Gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische onderzoeken zijn niet beschikbaar, hetgeen waarschijnlijk samenhangt met het geringe aantal patiënten met deze zeldzame aandoening. Er zijn één casus en een reeks van vijf patiënten gepubliceerd. Deze worden hieronder kort samengevat.

Willemsen et al. (2000) behandelden één patiënt met het syndroom van Sjögren-Larsson met zileuton gedurende vijf weken. Tijdens deze behandeling werd een afname van de uitscheiding van LTB₄ en ? -OH-LTB₄ in de urine waargenomen alsmede een afname van de jeuk en gunstige veranderingen van het gedrag van de betreffende patiënt. De hoogte van de 'lipidenpiek' bij NMR spectroscopie nam tijdens de behandeling af en na staken van de behandeling weer toe.

Willemsen et al. (2001) behandelden vijf patiënten met het syndroom van Sjögren-Larsson met zileuton gedurende drie maanden. Zij vonden gunstige effecten op de jeuk ($p=0,006$), algemeen welbevinden en de achtergrondactiviteit in het EEG. Neuropsychologisch onderzoek toonde geen verbetering en ook de resultaten van hersenonderzoek met behulp van MRI en proton magnetische resonantie spectroscopie liet geen veranderingen zien. De concentraties in de urine van LTB₄ en ? -OH-LTB₄ namen af ($p=0,02$ resp. 0.003). Deze gegevens duiden erop dat behandeling van deze patiënten met zileuton vooral de jeuk en de fitheid kan verbeteren.

Hoewel deze gegevens van belang zijn, vooral voor de behandeling van de jeuk, zijn er geen gegevens gevonden betreffende andere mogelijkheden om de jeuk te verminderen. Het is dus niet mogelijk om na te gaan of zileuton werkzamer is dan andere vormen van behandeling. Bestrijding van de jeuk met bijvoorbeeld antihistaminica is echter ongewenst in verband met de mogelijke sederende werking van deze middelen.

Voorts is van belang te vermelden dat **Pirgon et al. (2006)** een patiënt met het syndroom van Sjögren-Larsson beschrijven die zij behandelden met de leukotriënenreceptor antagonist montelukast. Deze behandeling leidde tot algemene verbetering van zijn toestand maar vooral tot vermindering van de jeuk. Montelukast is een selectieve leukotriënenreceptorantagonist van de CysLT₁-receptor. Het blokkeert niet andere receptoren van de leukotriënen (LTs) zoals LTB₄. De eerder genoemde deskundige meldt hieromtrent dat de concentraties van de CysLTs bij het syndroom van Sjögren-Larsson normaal zijn en dat hij daarom aan deze casus niet veel waarde hecht.

8. Conclusie

Het syndroom van Sjögren-Larsson komt in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Betreffende de toepassing van het in Nederland niet geregistreerde geneesmiddel zileuton voor de symptomatische behandeling van vooral de jeuk zijn weinig gegevens beschikbaar die echter alle wijzen op werkzaamheid. Er zijn dus aanwijzingen voor een positief effect en er is bewijs van niveau 3 (**Offringa** et al., 2003). Derhalve kan deze toepassing worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

9. Literatuur

- Gordon N. Sjögren-Larsson syndrome. *Developm Med Child Neurol* 2007;49:152-154.
- Offringa M, Scholten RJPM, Assendelft WJJ (red). *Inleiding in evidence-based medicine*, 2e dr. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2003.
- Pirgon O, Aydin K, Atabek ME. Proton magnetic resonance spectroscopy findings and clinical effects of montelukast sodium in a case with Sjögren-Larsson syndrome. *J Child Neurol* 2006;21:1092-1095.
- Sjögren T, Larsson T. Oligophrenia in combination with congenital ichthyosis and spastic disorders; a clinical and genetic study. *Acta Psych Neurol Scand* 1957; 32 (suppl 113):1-112.
- Willemsen MA, Lut MA, Steijlen PM, Cruysberg JR, van der Graaf M, Nijhuis-van der Sanden MW et al. Clinical and biochemical effects of zileuton in patients with the Sjögren-Larsson syndrome. *Eur J Pediatr* 2001;160:711-717.
- Willemsen MA, Rotteveel JJ, Steijlen PM, Heerschap A, Wayatepek E. 5-Lipoxygenase inhibition: a new treatment strategy for Sjögren-Larsson syndrome. *Neuropediatrics* 2000;31:1-3.
- Willemsen MAAP, Rotteveel JJ. Het Sjögren-Larsson syndroom. *Ned Tijdschr Neurol* 2001; nr 3: 179-185.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 31 maart 2008.