

MONTELUKAST E REAZIONI AVVERSE NEUROPSICHIATRICHE IN PEDIATRIA

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

Il Montelukast è un farmaco antiasmatico, con attività antagonista sui recettori per i leucotrieni, in particolare sul recettore dei cistenil-leucotrieni di tipo 1 (CysLT1). I leucotrieni infatti hanno la proprietà di essere potenti broncocostrittori e di indurre risposte fisiopatologiche simili a quelle associate all'asma (edema tissutale, migrazione degli eosinofili, secrezione da parte delle cellule delle vie respiratorie). L'efficacia di tale farmaco, nel trattamento cronico dell'asma bronchiale, è stata valutata in numerosi studi clinici con durata variabile dai 10 giorni a 6 mesi. In tali studi, il Montelukast è stato confrontato con placebo in pazienti con asma lieve-moderato in trattamento o meno con farmaci tradizionali. **I risultati hanno dimostrato che il Montelukast migliora la funzione respiratoria, attenua i sintomi dell'asma, riduce la dose di cortisonici inalatori richiesti per mantenere il controllo della malattia, riduce la frequenza delle esacerbazioni e l'impiego di farmaci beta-stimolanti in condizioni di emergenza.**

Sebbene il Montelukast sia generalmente ben tollerato, sono stati pubblicati diversi case report che descrivono reazioni avverse dopo il suo utilizzo [2]. La correlazione, tra Montelukast e le reazioni avverse psichiatriche, è emersa per la prima volta nel primo semestre 2003. Nella fattispecie, tra le segnalazioni riportate nel database nazionale risultarono: 2 reazioni di anomalie del pensiero, 2 di amnesia, 1 di alterazione della coordinazione ed 1 di paroniria. Tra le reazioni avverse a carico del sistema nervoso, vengono descritte: cefalea, insonnia, capogiri, sonnolenza, alterazione dell'attività onirica, irritabilità ed irrequietezza. Escludendo la cefalea ed i capogiri che sono stati evidenziati nel corso dei trial clinici pre-marketing con un'incidenza superiore all'1%, tutte le altre reazioni sono state riscontrate dopo la commercializzazione del farmaco. I primi dati disponibili in letteratura medica apparvero nel 2008, contestualmente all'emissione da parte della FDA (Food and Drug Administration) di un avviso circa la possibile relazione tra la somministrazione del farmaco e reazioni neuropsichiatriche. Le recenti analisi nazionali di farmacovigilanza in Svezia, Francia e Spagna hanno avvalorato tale potenziale rischio.

Fino al dicembre 2011, il sistema spagnolo di farmacovigilanza aveva raccolto 24 segnalazioni di incubi in pazienti (17 bambini e 7 adulti) in trattamento con Montelukast. Di questi, 14 pazienti presentavano inoltre sintomi psichiatrici concomitanti: insonnia (5), nervosismo (4), allucinazioni (3), aggressività (2), irritabilità (2) e ansia (1). I casi con aggressività sono stati valutati come seri. In 11 pazienti gli incubi sono comparsi entro il primo giorno di esposizione al farmaco, in 7 entro la prima settimana. In 21 casi si è osservato la rapida risoluzione degli incubi dopo la sospensione dell'antiasmatico. In 3 di questi pazienti la riesposizione al

farmaco ha determinato la riacutizzazione del fenomeno. Partendo dalla considerazione che gli incubi siano parasonnie della fase REM del sonno, uno degli aspetti che predispone ad una maggiore suscettibilità al farmaco nei bambini, è sicuramente la capacità di quest'ultimi a sperimentare più sonno REM rispetto gli adulti.

Nel 2016 in Spagna è stato condotto uno studio [4] basato su un'analisi retrospettiva dei singoli rapporti di sicurezza dei casi (ICSR) registrati fino al 1° gennaio 2015 nel database dell'organizzazione mondiale della Sanità (WHO) (Vigibase) in cui Montelukast è stato associato a disturbi psichiatrici. L'obiettivo di tale studio era quello di analizzare segnalazioni spontanee di eventi psichiatrici nei bambini e negli adolescenti in tutto il mondo trattati con Montelukast. Sono stati registrati complessivamente 14.670 ICSR per Montelukast, di cui 2630 corrispondenti a disturbi psichiatrici nei soggetti di età <18 anni. I sintomi principali riportati per i neonati (età < 2 anni) sono stati disturbi del sonno, per i bambini (2-11 anni) depressione/ansia e per gli adolescenti (12-17anni) comportamenti suicidari e depressione/ansia.

In uno studio condotto da Bernard et al. [3], si è esaminato il rischio e la frequenza di manifestazioni neuropsichiatriche nei bambini in trattamento con Montelukast, rispetto a corticosteroidi inalatori. I pazienti coinvolti nello studio avevano un'età compresa tra 1 e 17 anni e presentavano una diagnosi di asma. Ai genitori è stato sottoposto un questionario non standardizzato riguardo tutti i tipi di reazioni avverse sperimentate dai loro figli durante il trattamento con un qualsiasi farmaco ad azione antiasmatica. L'esito primario ha indicato che l'incidenza di reazioni avverse neuropsichiatriche tale da richiedere l'interruzione della terapia ha interessato il 16% dei pazienti pediatrici e il 12% se si considerano solo le reazioni avverse sicuramente o probabilmente correlate al Montelukast. Le reazioni avverse maggiormente riportate sono state irritabilità, aggressività e disturbi del sonno, non sono stati riscontrati casi di ideazione suicidaria. Le manifestazioni neuropsichiatriche si sono verificate subito dopo l'inizio della terapia (media 7 giorni) e si sono risolte rapidamente dopo la sospensione del farmaco (media 2 giorni). Si è stimato un rischio 12 volte superiore di manifestare una reazione avversa neuropsichiatrica per i pazienti in trattamento con Montelukast.

Con lo scopo di approfondire il profilo di sicurezza del Montelukast, in relazione alla sua capacità di indurre cambiamento d'umore e tendenza al suicidio, l'autorità regolatoria americana, la FDA ha richiesto alle aziende produttrici di Montelukast di monitorare durante i trial clinici eventuali reazioni avverse. Nello studio fornito dall'azienda produttrice Merck [5], due metodi separati e complementari sono stati utilizzati per valutare la suicidalità in una popolazione comprendente tutte le fasce di età. A conclusione dello studio non sono stati riportati casi di suicidio completati e rapporti di PSRAE (Possibile evento avverso suicidario) sono stati rari in pazienti assuntori di Montelukast. I dati forniti dagli studi clinici non forniscono prove per sostenere un'associazione tra l'utilizzo di Montelukast e il comportamento o l'ideazione suicidaria. Attualmente, i meccanismi farmacologici che causano alterazioni neuropsichiatriche non sono chiari. Vari

esperimenti pre-clinici hanno rivelato un'eccessiva espressione del recettore CysLT1 nel sistema nervoso centrale, durante il processo riparativo che si verifica nel corso di particolari condizioni patologiche. Anche se mancano studi sui bambini, si potrebbe ipotizzare che in pazienti pediatrici sensibili, il blocco dei CysLT1 da parte dei suoi antagonisti può causare le reazioni avverse succitate. I disturbi neuropsichiatrici e i disturbi del sonno, che influenzano più spesso la popolazione pediatrica, esercitano un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti, anche se la maggior parte di loro ha una risoluzione clinica dopo la sospensione di Montelukast. Emerge chiaramente che una migliore comprensione dei meccanismi che provocano le reazioni avverse potrebbe aiutare i ricercatori e i medici a definire una strategia terapeutica volta a ridurre la tossicità del Montelukast.

Bibliografia

1. FDA. Follow-up to the March 27, 2008 communication about the ongoing safety review of montelukast (Singulair) Postmarketed drug safety information for patients and providers, 1/13/2009.
2. Kelsay K. Assessing risk: Data from montelukast clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2009.
3. Bernard B, Bastien V, Vinet B, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017;
4. Aldea-Perona A, Fernández-quintana E, Garcia Sánchez-Colomer M. Up-to-date of the neuropsychiatric events in relation with antileukotriens-agents in the Spanish surveillance system (SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA-SEFV) 2011;
5. AB. Becker, O. Kuznetsova; J. Vermeulen; ME. Soto-Quiros; B. Young; TF. Reiss; SB. Dass; BA. Knorr, *Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study.*, in *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 96, nº 6, Giu 2006,
6. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, Knorr B. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009.
7. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009.
8. Bygdell M, Brunlöf G, Wallerstedt SM, Kindblom JM. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012.
9. Marchand MS, Jonville-Béra AP, Autret-Leca E; Association française des centres régionaux de pharmacovigilance. [Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database]. *Arch Pediatr.* 2013.
10. Goodwin RD, Bandiera FC, Steinberg D, Ortega AN, Feldman JM. Asthma and mental health among youth: etiology, current knowledge and future directions. *Expert Rev Respir Med.* 2012.
11. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med.* 2004.
12. Bolton JM, Walld R, Chateau D, Finlayson G, Sareen J. Risk of suicide and suicide attempts associated with physical disorders: a population-based, balancing score-matched analysis. *Psychol Med.* 2015.
13. Kuo CJ, Chen VC, Lee WC, Chen WJ, Ferri CP, Stewart R, Lai TJ, Chen CC, Wang TN, Ko YC. Asthma and suicide mortality in young people: a 12-year follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2010.
14. Manalai P, Woo JM, Postolache TT: Suicidality and montelukast. *Expert Opin Drug Saf* 2009.
15. Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, Knorr B: Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009.
16. Schumock GT, Stayner LT, Valuck RJ, Joo MJ, Gibbons RD, Lee TA: Risk of suicide attempt in asthmatic children and young adults prescribed leukotriene-modifying agents: a nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2012.
17. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL: Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009.
18. Cereza G, Garcia Dolade N, Laporte JR: Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Respir J* 2012.
19. Callero-Viera A, Infante S, Fuentes-Aparicio V, Zapatero L, Alonso-Lebrero E: Neuropsychiatric reactions to montelukast. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012.
20. Byrne F, Oluwole B, Whyte V, Fahy S, McGuinness D: Delayed onset of neuropsychiatric effects associated with montelukast. *Ir J Psych Med* 2012.