

MONTELUKAST
Lukasm Sigma-Tau
Montegen Gentili
Singlair Merck Sharp & Dohme

28 cpr da 5 mg, L. 108.000
 Classe C del PTN

Montelukast

FEDERICO MARCHETTI

Divisione di Pediatria e Neonatologia, Ospedale Civile di Matera

Il *montelukast* è la prima molecola, appartenente alla classe degli antileucotrieni, introdotta in Italia con formulazione pediatrica (per i bambini di età superiore ai 6 anni), per il trattamento dell'asma bronchiale.

Quadro generale di riferimento

L'asma è ormai classificata tra le malattie infiammatorie croniche, caratterizzate da una particolare iperattività bronchiale, con ricorrenza di ostruzione delle vie aeree. I mediatori dell'infiammazione, liberati nei bronchi dell'asmatico (per varie cause), sono responsabili delle diverse caratteristiche dell'asma, cioè del broncospasmo, dell'edema, dell'ipersecrezione e dell'essudazione di cellule infiammatorie, in particolare di eosinofili. Tra i mediatori rivestono un ruolo fondamentale i leucotrieni, in passato definiti come SRS-A (*slow-reactive-substance of anaphylaxis*).

Per il controllo della patologia asmatica le diverse linee guida internazionali formulate negli ultimi anni sono concordi nell'indicare i corticosteroidi inalatori come i farmaci da utilizzare precocemente per il controllo dei sintomi e la prevenzione delle crisi e i β_2 -stimolanti come broncodilatatori da utilizzare al bisogno. Malgrado l'armamentario farmacologico integrativo di queste due classi di farmaci sia tutt'altro che povero, la disponibilità di una nuova molecola per una malattia a così alta prevalenza e gravità, va valutata con interesse.

Proprietà farmacologiche

Due diversi approcci sono stati seguiti nel tentativo di produrre molecole in grado di modificare o inibire l'attività dei leucotrieni: l'inibizione enzimatica o l'antagonismo recettoriale. In particolare gli inibitori enzimatici, di cui il capostipite è lo *zileuton*, agiscono bloccando direttamente l'enzima 5-lipossigenasi o antagonizzando la proteina attivante l'enzima, riducendo in tal modo la formazione di tutti i leucotrieni (cisteinici e non). Gli antagonisti recettoriali, tra cui il *montelukast* e il *zafirlukast* agiscono invece inibendo il legame dei leucotrieni con i loro recettori, contrastando l'effetto dei leucotrieni cisteinici sulle cellule della muscolatura liscia e della muscolatura bronchiale. Il *mon-*

telukast blocca selettivamente il legame del LTD₄, il cisteinil-leucotriene predominante nelle vie aeree, al suo recettore.

Efficacia del farmaco in studi clinici controllati

Il *montelukast* è stato valutato in età pediatrica in due studi clinici controllati contro placebo. Il primo studio, della durata di 8 settimane, è stato condotto su 336 bambini in età compresa tra i 6 e i 14 anni con asma intermittente o persistente (di grado lieve-moderato), con i valori di FEV₁ compresi tra il 50% e l'85% del valore teorico e con un grado di reversibilità $\geq 15\%$ con l'uso di β_2 -stimolanti. Il *montelukast* assunto nelle ore notturne alla dose di 5 mg ha aumentato dell'8,2% il FEV₁ del mattino rispetto al 3,6% del placebo. I bambini trattati con il farmaco hanno ridotto il ricorso ai β_2 -stimolanti utilizzati al bisogno, in modo significativo rispetto al gruppo trattato con placebo (la riduzione è stata di 0,57 erogazioni nel gruppo trattato con *montelukast* e di 0,22 erogazioni in quelli trattati con placebo, rispetto al valore medio basale di 3,3 erogazioni/die, in entrambi i gruppi). L'effetto antinfiammatorio del farmaco è testimoniato anche dalla riduzione degli eosinofili circolanti. Altre misure di esito che non rientravano tra quelle primarie dello studio (tra cui il ricorso ai corticosteroidi per via orale, il giudizio globale espresso dal medico, il controllo dei sintomi notturni, i giorni di assenza da scuola) non sono risultate favorevolmente influenzate dal trattamento con il farmaco; tuttavia lo studio non aveva la potenza per dimostrare eventuali differenze tra i due gruppi trattati.

Il secondo lavoro è stato condotto su 27 bambini (di età compresa tra i 6 e i 14 anni) al fine di dimostrare l'efficacia del *montelukast* nell'asma da sforzo rispetto al placebo. È stato osservato che 5 mg di *montelukast* assunti per due notti consecutive riducevano la caduta di FEV₁ dopo test da sforzo effettuato a distanza di 20-24 ore dopo l'ultima dose. Tuttavia, poiché il *montelukast* non previene la sintomatologia asmatica da sforzo in tutti i pazienti, non dovrebbe essere utilizzato da solo per la profilassi e il trattamento del broncospasmo da sforzo e,

semmai, può essere proponibile (dopo adeguata valutazione in studi clinici) nei pazienti nei quali l'uso regolare di β_2 -antagonisti non protegga completamente circa la broncoostruzione da esercizio fisico.

Studi clinici di confronto con i corticosteroidi per via inalatoria non sono al momento disponibili. In uno studio prodotto, sotto forma di abstract, in 226 pazienti adulti trattati con corticosteroidi per via inalatoria l'associazione del *montelukast* permetteva di ridurre il dosaggio del corticosteroide del 47% rispetto al 30% del placebo. In un altro abstract, su 895 pazienti (sempre adulti) sia il *montelukast* (10 mg in singola somministrazione) che il beclometasone (200 mcg due volte al giorno) sono risultati, come atteso, più efficaci del placebo, sebbene il beclometasone abbia prodotto una migliore risposta complessiva sul controllo della sintomatologia asmatica.

Effetti collaterali

Per quanto riguarda la tossicità, il *montelukast* risulta essere ben tollerato, con insorgenza di effetti collaterali simile a quella con placebo. In particolare, la tossicità epatica segnalata con *zileuton* non è stata segnalata con il *montelukast*; così come non sono stati segnalati con il *montelukast* i casi di vasculite di Churg-Strauss che si sono verificati nei pazienti che invece assumevano *zafirlukast*.

Nonostante l'apparente buona tollerabilità del farmaco, bisogna sottolineare che si tratta di uno dei primi rappresentanti di una nuova classe, e che eventuali effetti collaterali rari, ma potenzialmente anche gravi, potranno essere dimostrati in studi di sorveglianza su migliaia di pazienti.

Conclusioni

Il *montelukast*, un nuovo antagonista dei recettori dei leucotrieni, non è in grado di controllare le crisi acute di asma. Svolge un ruolo modesto, da un punto di vista di rilevanza clinica, su parametri di funzionalità respiratoria e sul controllo dei sintomi (in particolare l'asma da sforzo), in bambini (così come adulti) con asma di grado lieve-moderato.

Il ruolo terapeutico di questa classe di far-

maci, benché molto promettente, rimane pertanto da definire, in particolare in riferimento ai pazienti con elevata morbilità. È verosimile che, per questi pazienti, il cattivo controllo della sintomatologia sia attribuibile, in gran parte, alla sottovalutazione dei sintomi e all'inadeguato utilizzo dei farmaci disponibili, in particolare nell'uso della via inalatoria. In questi casi (per la maggior parte evitabili), la via orale con gli antileucotrieni potrebbe rappresentare una valida alternativa, ma solo nel momento in cui vengano prodotti studi comparativi con i corticosteroidi per via inalatoria, che riguardino il profilo di costo/rischi/benefici. Al momento, qualsiasi deviazione dall'osservanza delle linee guida internazionali per il trattamento dell'asma può esporre molti pazienti a rischi inutili.

Bibliografia

- Lavori di revisione*
 Holgate ST, Bradding P, Sampson A: Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 98, 1-13, 1996.
 Coen D: Antileucotrieni nell'asma. *Occhio Clinico* 2, 30, 1998.
 Sampson A: Leukotriene modifiers in the treatment of asthma. *BMJ* 316, 1257-8, 1998.
 Ravaioli F, Romero M: Antileucotrieni: una nuova terapia per la sindrome asmatica? *Informazione sui Farmaci* 22 (N° 2), 33-39, 1998.
 Montelukast nell'asma persistente. *The Medical Letter* (ed Italiana) 18, 87-88, 1998.
 Lipworth BJ: Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 353, 57-62, 1999.
- Studi clinici nel bambino*
 Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al: Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year old children. *JAMA* 279, 1181-86, 1998.

Kemp JP, Dockborn RJ, Shapiro GG, et al: Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year old children with asthma. *J Pediatr* 133, 424-8, 1998.

Studi clinici nell'adulto

- Leff JA, Israel E, Noonan MJ, et al: Montelukast allows tapering of inhaled corticosteroids in asthmatic patients while maintaining clinical stability (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 155, A976, 1997.
 Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al: Montelukast, a once daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 158, 1213-20, 1998.
 Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al: Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 339, 147-52, 1998.



ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI - MEDICO E BAMBINO

(XX) I INCONTRO TRA PEDIATRI DELLE REGIONI MERIDIONALI

Copanello, Hotel Villaggio Guglielmo, 30 aprile - 2 maggio 1999

E dopo vent'anni di Copanello, a'riecoci. Copanello siamo tutti noi.

Non vuol essere un appuntamento specifico di formazione, ma un momento di incontro e di lavoro: tenteremo di costruire una rete di sorveglianza sul problema obesità da portare avanti negli anni (i prossimi venti?), concorderemo le linee-guida per le infezioni urinarie e il reflusso vescico-ureterale (campo di interesse ospedaliero e del pediatra di base), di cui ne verificheremo nel tempo l'applicazione. Continueremo a coinvolgere professionisti di altre discipline e anche pediatri non famosi (...saranno).

A permeare l'atmosfera degli incontri sarà la cortesia, per mettere se stessi e gli altri al riparo dalla prevaricazione e creare le condizioni affinché si sviluppino appieno le potenzialità comunicative e creative di ciascuno. A presto.

Nicola D'Andrea

Venerdì 30 aprile

ore 10

L'elogio della cortesia - *Axia*
 I dolori addominali: visti dal chirurgo e... - *Ricci Petitioni*
 ... dal pediatra - *Magazzù*
 I disturbi specifici dell'apprendimento - *Stella, Nicoletti*

ore 15

"Alla ricerca di un consenso in":
 Infezione urinaria e reflusso vescico-ureterale
Manzoni, Peratoner
 La cute nelle malattie sistemiche - *Bonifazi*

GRUPPI DI LAVORO

Sabato 1 maggio

ore 9

... in punta di piedi - *Moschetti*
 Parliamo con l'adolescente... - *Pocecco*
 ... non solo parole - *Scaparro*
 Essere o non essere: alto? - *Tenore*
 La dimissione appropriata del neonato - *Lagamba*

ore 15

Non essere grassi: si può? Proposta e discussione di ricerca-intervento sull'obesità - *Caroli, Chiarappa*
 Il lattante febbrile - *Marchetti*

GRUPPI DI LAVORO

Domenica 2 maggio

ore 9.30

Il bambino nell'arte - *Geronimo*
 "Il punto su": La displasia dell'anca - *Atti*
 L'etica in pediatria - *Panizon*

GRUPPI DI LAVORO

Chirurgia pediatrica - *Ricci Petitioni*; Malassorbimento, celiachia e altro - *Magazzù*; Il temperamento del bambino - *Axia*; Parlare, leggere, scrivere - *Stella*; Esercitazione con manichino per la diagnosi della displasia dell'anca - *Atti*; L'uso del cortisone - *Pocecco*; La consultazione in endocrinologia pediatrica - *Tenore*; L'adolescente - *Scaparro*; Dermatologia pediatrica - *Bonifazi*.



Per informazioni: *Nicola D'Andrea*, Ospedale di Matera, tel. 0835/243323; fax: 0835/243293
Teresa Codamo, Ospedale di Soverato, tel 0967/539223 - 237