
Leukotrienantagonister vid behandlingen av astma

Jussi Männistö

Läkemedel som verkar på leukotrienerna är den nyaste astmaläkemedelsgruppen som kommit i kliniskt bruk. I Finland finns två leukotrienreceptorblockerare tillgängliga: montelukast och zafirlukast. Deras användningsområde vid astma håller på att klarna. Vid lindrig astma utgör de alternativ om inhalationsbehandling inte lyckas eller har effekt. Vid svår astma kommer de till användning som tillägg i långtidsbehandlingen med inhalationssteroider. Astmatiker som är överkänsliga för värkmediciner och får symtom av ansträngning kan ha nytta av leukotrienantagonister.

Leukotriener är viktiga mediatorer vid astma. De bildas genom metabolism av arakidonsyra under inverkan av enzymet 5-lipoxigenas. Det finns två typer av leukotriener som skiljer sig från varandra genom sin struktur och sina effekter. Leukotrien B₄ är en mediatorsubstans som attraherar och aktiverar neutrofila leukocyter. Dess effekter förmedlas av leukotrienreceptorer. Vid astma har B-leukotrienerna C₄, D₄ och E₄ betydelse. På grund av en cysteinylgrupp i deras struktur kallas de cysteinylleukotriener. Deras effekter förmedlas av cysteinylleukotrienreceptorer. I andningsvägarna orsakar cysteinylleukotrienerna kontraktion av glatt muskulatur, ökad slemproduktion, slemhinnesvullnad och ansamling av eosinofila leukocyter. Alla klassiska kännetecken på astma är alltså även effekter av cysteinylleukotrieners aktivitet.

Man känner till två undertyper av cysteinylleukotrienreceptorer: CysLT1 och CysLT2. Leukotrienernas effekter i andningsvägarna förmedlas av CysLT1-receptorer. I Finland är två läkemedel i bruk som verkar på leukotrienerna: montelukast och zafirlukast. Båda är CysLT1-receptorblockerare.

Många olika mediatorer är associerade med uppkomsten av astmainflammation och kontraktionen av glatt muskel i luftrören. Leukotrienerna har visat sig vara en viktig grupp

mediatorer. Celler som medverkar till astma-inflammationen kan producera leukotriener. Leukotrienproduktionen är stegrad vid exposition för allergener och akut astma. Astmatikernas bronker sammandras under inverkan av leukotriener starkare än hos friska. Leukotrienerna lockar även eosinofila granulocyter till platsen. Blockering av syntesen av leukotriener eller deras receptorer har förhindrat astmareaktioner i många olika försöksmodeller. Det viktigaste beviset på leukotrienernas betydelse har varit leukotrienpåverkande läkemedels gynnsamma effekt vid astma. Leukotrienernas betydelse vid astma har behandlats grundligt i färskas översikter [1, 2].

Leukotrienantagonisternas effekter

Leukotrienreceptorblockerarna utvidgar astmatikernas sammandragna luftrör. Bronkodilatationen är lindrigare än den som β_2 -sympatomimetika åstadkommer. Effek-

FÖRFATTAREN

MD Jussi Männistö är specialistläkare i lungsjukdomar och allergologi. Han är överläkare för lungavdelningen vid Kyminlaakson keskussairaala i Kotka.

ten är dock additiv: leukotrienantagonister och sympatomimetika utvidgar sammantaget luftrören mer än enbart en stor dos sympatomimetika [3].

Vid en astmareaktion som utlösts av allergenexposition har ökad leukotriensyntes konstaterats. Leukotrienreceptorblockerare häver delvis både direkt och sen astmareaktion [4, 5]. Ansträngning är en allmän faktor som förvärrar astmasymtom. Leukotrienantagonisterna blockerar delvis reaktionen vid ansträngningsastma och påskyndar återhämtningen från den [5–7].

En liten del av astmatikerna får astmasymptom av antiinflammatoriska läkemedel. Hos dessa patienter som är känsliga för värkmediciner har man konstaterat ökad produktion av leukotriener [2]. Leukotrienreceptorblockerare minskade värkmedicinkänsliga astmatikers symptom och förbättrade lungfunktionen [8].

Utöver lindring av symptom har leukotrienpåverkande läkemedel även visats ha effekt på astmainflammationen. Leukotrienblockerare minskade mängden eosinofila leukocyter i astmapatienters sputum och blod [9, 10]. En leukotrienantagonist minskade utandningsluftens kväveoxidhalt som reflekterar astmainflammationen, även om den gjorde det svagare än budesonid [11].

Toleransen för montelukast och zafirlukast har varit tämligen god. I kliniska försök har biverkningarna inte avvikit från placebo. Det finns rapporter om eosinofil vaskulit, Churg-Strauss syndrom, under behandling med leukotrienblockerare. Det har eventuellt varit fråga om att sjukdomen uppstått när kortisonet utsattes och inte ett direkt orsaksförhållande [12]. Det är skäl att följa patienterna noggrant om man med hjälp av leukotrienantagonister försöker sätta ut medicinering med kortison tabletter. Enstaka rapporter om utslag och leverreaktioner har även funnits.

Leukotrienantagonister vid astma

Astmatikerna är olika. Leukotrienernas betydelse vid sjukdomen varierar. Leukotrienblockerarna har inte effekt hos alla patienter. I kliniska undersökningar har en betydande behandlingsrespons fåtts hos 30–40 procent av patienterna [13, 14]. Det går i allmänhet inte att pålitligt förutsäga om behandlingen ger någon respons. Leukotrienreceptorblockerarna har en tvädelad effekt vid klinisk astma. Genast i början av behandlingen uppkommer bronkodilatation till följd av inhibe-

rad glattmuskelkontraktion. Effekten på astmainflammationen kan väntas komma långsammare, under förloppet av veckor. Det enda sättet att bedöma läkemedlets effekt är ett behandlingsförsök. I bedömningen används t.ex. PEF-mätning och spirometri samt uppföljning av behovet att använda symptomatiska mediciner. Försök i minst två månader rekommenderas [1].

Försthandsmedlet för astmainflammation är en inhalationssteroid. De har dock inte någon särskilt starkt effekt på leukotrienproduktionen [1]. I teorin kunde således läkemedel med effekt på leukotrienerna komplettera steroidernas effekt. Även kliniska undersökningsfynd tyder på detta. Tillägg av zafirlukast eller montelukast till beklometason förbättrade behandlingsbalansen vid astma [4, 5]. Leukotrienblockerare kan göra det möjligt att sänka en stor dos inhalationssteroid utan att behandlingsresultatet blir lidande [15].

Jämförande studier med andra astmamediciner har hittills gjorts i begränsad utsträckning. Ingen betydande skillnad har konstaterats mellan zafirlukast och kromoglikat [5]. En liten dos beklometason var något effektivare än zafirlukast [13] eller montelukast [14]. Salmeterol förbättrade behandlingsbalansen hos astmatiker med symptom bättre än zafirlukast [16]. Montelukast förebyggde symptomen vid ansträngningsastma lika väl som salmeterol mot slutet av intervallet mellan två doser. I en studie som omfattade åtta veckor höll montelukastets effekt i sig medan salmeterolts försvagades [17].

Om användningen av leukotrienreceptorblockerare vid akut astma finns inga forskningsdata. Jämförande studier mellan olika leukotrienreceptorblockerare har inte gjorts. Någon klar skillnad tycks inte finnas i de olika preparatens effekt.

Vem skall få leukotrienblockerare?

Nya undersökningar och större erfarenhet kommer de närmaste åren att precisera leukotrienreceptorblockerarnas användningsområde vid astma. Än så länge är de inte förstahandsmedel i någon situation. De kan övervägas för långtidsbehandling av astma som kräver regelbunden medicinering, om inhalationssteroider inte kan användas på grund av biverkningar, steroidskräck eller inhalationsproblem. Leukotrienreceptorblockerare är ett alternativ som enda underhållsmedicin vid lindrig astma och om inhalationssteroider inte har önskad effekt.

Hos en del av astmatikerna uppnås inte en tillfredsställande behandlingsbalans med normala doser inhalationssteroid. Som ytterligare medicin väljs i allmänhet då i första hand ett långverkande β_2 -sympatomimetikum. Om det inte passar eller har effekt är en leukotrienantagonist ett alternativ värt att pröva. En kompletterande medicin kan behövas även om man försöker sänka en stor dos inhalationssteroid för att minska biverkningarna. Vid svår astma kompletterar leukotrienreceptorblockerarna steroidbehandlingen men ersätter den inte. Det är skäl att överväga försök med leukotrienreceptorblockerare i synnerhet om patienten är överkänslig för antiinflammatoriska läkemedel.

Dålig ordinationsföljsamhet är ett betydande problem vid behandlingen av astma. Sättet att dosera montelukast och zafirlukast kan vara till gagn för en problemfri behandling. Många patienter finner tablettmediciner angenämare än preparat i inhalationsform.

Erfarenheterna av läkemedelsgruppens pediatrika användning är än så långa knappa. Det är svårt att ge småbarn läkemedel genom inhalation. Leukotrienantagonister kan i framtiden bli ett betydande hjälpmedel vid behandlingen av barnastma [18]. För tillfället har montelukast godkänts för barn över sex år och zafirlukast för barn över tolv år. Om användningen av leukotrienreceptorblockerare under graviditet eller amning finns otillräckliga data och de rekommenderas därför inte.

Leukotrienblockerarna är tämligen dyra läkemedel. Priset för en dygnsdos zafirlukast utan sjukförsäkringsersättning är 8,90 mk och för montelukast 10,10 mk. För närvarande är bara zafirlukast specialersättningsgillt.

MD Jussi Männistö
Keuhkosairauksien poliklinikka
Kymenlaakson keskussairaala
48210 Kotka
E-post: jussi.mannisto@kymshp.fi

Referenser

1. Kankaanranta H, Moilanen E, Nieminen MM. Leukotrieenit ja astma. *Suom Lääkäril* 1999;54:4097–104.
2. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197–206.
3. Gaddy JN, Murgolskee DJ, Bush RU et al. Bronchodilation with a potent and selective leukotriene D4 (LTD4) receptor antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:358–63.
4. Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998;56:251–6.
5. Adkins JC, Brogden RN. Zafirlukast. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of asthma. *Drugs* 1998;55:121–44.
6. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendels L et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147–52.
7. Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST. Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204219, a potent leukotriene D4 receptor antagonist. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:746–9.
8. Dahlen SE, Malmstrom K, Kuna P, Nizankowski M, Stevenson D. Improvement of asthma in aspirin-intolerant patients by montelukast (MK-0476) a potent and specific CYSLT1 receptor antagonist: Correlations with patients baseline characteristics. *Eur Respir J* 1997;10 suppl 25:418s.
9. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213–20.
10. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendele L, Boulet LP, Wei LX et al. Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999;14:12–8.
11. Bisgaard H, Loland L, Anhoj J. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1227–31.
12. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999;21(4):241–51.
13. Laitinen LA, Naya IP, Binks S, Harris A. Comparative efficacy of zafirlukast and low dose steroids in asthmatics on prn beta2-agonist. *Eur Respir J* 1997;10 suppl 25:419s.
14. Malmstrom K, Rodrigues-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pinedo A, Wei LX et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:487–95.
15. Löfdahl C, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan M, Finn AE et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87–90.
16. Busse W, Nelson H, Wolfe J, Kalberg C, Yancey SW, Rickard KA. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1075–80.
17. Villaran C, O'Neill SJ, Helbling A, van Noord JA, Lee TH, Chuchalin AG et al. Montelukast versus salmeterol in patients with asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:547–53.
18. Krawiec ME, Wenzel SE. Use of leukotriene antagonists in childhood asthma. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:540–7.