



**FoUII-centrum
Fyrbodal**

Montelukast och förekomst av neuropsykiatriska symtom hos barn

Patrícia Frazão, ST-läkare
Närhälsan Vänerparken vårdcentral

Rapportnummer 2025-14

Rapport 2025:14

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/284989>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningsätt
FoUII-centrum Fyrbodal

Handledare:

Anna Bergenheim, docent
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Malin Östman, fil. dr
FoU primär och nära vård Fyrbodal

Sammanfattning

Denna icke-systematiska litteraturstudie syftade till att undersöka om det finns ett samband mellan behandling med leukotrienreceptorantagonister och utveckling av neuropsykiatriska symtom eller diagnoser hos barn. Montelukast är den vanligaste leukotrienreceptorantagonisten och används ofta i behandlingen av astma och allergisk rinit. Redan före 2009 har det funnits rapporter om misstänkta associationer mellan Montelukast och risk för neuropsykiatriska symtom och diagnoser. I den här litteraturstudien inkluderades fem retrospektiva studier och två prospektiva studier från olika länder efter en sökning i PubMed. Studiernas resultat pekade åt olika håll. Tre studier talade för en ökad risk för utveckling av neuropsykiatriska diagnoser och symtom hos barn och tonåringar behandlade med leukotrienreceptorantagonister, medan två inte fann något samband. Två artiklar talade för en minskad risk för utveckling av neuropsykiatriska symtom hos behandlade barn i specifika åldersgrupper. Det är således svårt att dra några slutsatser, och det behövs ytterligare forskning inom ämnet. Den här litteraturstudien utfördes inte systematiskt, och resultaten bör därför tolkas med försiktighet.

Kort populärvetenskaplig sammanfattning

Syftet med denna icke-systematiska litteraturstudie var att undersöka sambandet mellan behandling med leukotrienreceptorantagonister och utveckling av neuropsykiatriska symtom eller diagnoser hos barn. Resultaten var motstridiga då de inkluderade artiklarna visade olika resultat. Resultaten bör tolkas med försiktighet.

Nyckelord

Montelukast, leukotrienblockerare, neuropsykiatrisk, depression, ångest, sömnstörning, beteende, ADHD.

Innehållsförteckning

Introduktion.....	1
Syfte.....	1
Metod	1
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion/slutsats.....	6
Referenser	7

Introduktion

Astma och allergi är kroniska tillstånd som ofta förekommer tillsammans och som påverkar livskvalitet negativt (1). Behandlingen av dessa tillstånd är särskilt viktig för att förebygga akuta och kroniska komplikationer. I Sverige drabbas vart tionde barn av astma och cirka 13% av allergisk rinit, en vanlig komorbiditet med astma (1,2). Leukotrienreceptorantagonister (LTRA), såsom Montelukast och Pranlukast, har använts i över 20 år och har visats ha både antiinflammatoriska och luftvägsvidgande effekter, vilka är betydelsefulla i behandlingen av både astma och allergisk rinit (3). Montelukast är den mest använda antileukotrien, och LTRA rekommenderas som alternativ eller tillägg till inhalationssteroider (ICS) eller nasala steroider och antihistamin i behandlingen av astma respektive allergisk rinit (1,4).

År 2008 rekommenderade den amerikanska läkemedelsmyndigheten, Food and Drug Administration (FDA), försiktighet vid förskrivning av Montelukast efter att flera rapporter hade uppmärksammat en möjlig koppling mellan läkemedlet och neuropsykiatriska (NP) symtom (5). NP-symtom är ett brett begrepp använt för att beskriva förändringar i hjärnans och psykologiska funktioner och kan uttrycka sig i både kognitiva och emotionella svårigheter. I den här litteraturstudien inkluderas psykotiska-, affektiva-, ångest-, personlighets-, beteende-, kognitiva- och sömnstörningar, samt självskadebeteende och suicidalitet i begreppet NP-symtom.

Andra studier baserade på farmakovigilans tyder på att NP-symtom rapporteras oftare än förväntat hos barn behandlade med Montelukast (6,7). År 2020 beslutade FDA om att Montelukast skulle förses med en så kallad "black box warning", det vill säga, en varning om ökad risk för utveckling av allvarliga NP-biverkningar hos användare av Montelukast (5). De senaste internationella riktlinjer som också används i Sverige för behandling av astma, Global Initiative for Asthma (GINA), rekommenderar också att vårdgivare informerar patienter om riskerna för utveckling av NP biverkningar vid förskrivning av LTRA (8). Sambandet mellan LTRA och NP-symtom är fortfarande kontroversiellt. Mer information behövs för att läkare ska kunna ta ett vetenskapligt baserat beslut kring användningen av LTRA.

Syfte

Syftet med denna studie är att undersöka det vetenskapliga underlaget för ett samband mellan behandling med Montelukast och andra LTRA och neuropsykiatriska symtom eller diagnoser hos barn.

Metod

För att hitta artiklar relevanta till syftet genomfördes en sökning i den medicinska databasen PubMed den 24 januari 2025 med följande söksträng: ("Montelukast" [Supplementary Concept] OR "Leukotriene Antagonists" [Mesh] OR LRA OR

Leukotriene) AND (neuropsychiatric OR psychiatric OR "Mental Disorders"[Mesh]) AND (children OR "Infant"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh]).

Detta genererade 89 träffar. För att begränsa antalet relevanta artiklar applicerades följande filter: *"in the last 5 years, English, Humans, Child: birth-18 years"*.

Detta resulterade i 21 artiklar. Av dessa exkluderades 10 efter genomläsning av titel, abstrakt eller hela artikeln då de bedömdes irrelevanta för studiens frågeställning eller population. Tre var inte originalstudier och en artikel var inte tillgänglig i fulltext varför dessa exkluderades. Sökning resulterade i sju relevanta artiklar vilka inkluderades i denna litteraturstudie.

Resultat

I en kohortstudie från 2024 av Paljarvi et al. (9) studerades 12-månaders incidensen av NP diagnoser efter start av Montelukast hos barn. Forskarna utgick från ett patientregister från USA med patienter med astma i 3–17 års ålder mellan 2015 och 2019. Deltagarna delades upp i två grupper; en som fick kombinerad behandling av Montelukast och ICS och en kontrollgrupp med ICS i monoterapi. NP-diagnoser identifierades via ICD 10-CM koder. Forskarna matchade individer i båda grupper utifrån bland annat demografi, astmans svårighetsgrad och samsjuklighet. Detta resulterade i 53 692 individer per grupp efter matchning. Resultatet visade en högre incidensrate av NP-biverkningar i gruppen som fick Montelukast, motsvarande en relativ risk på 1,32 (95% CI 1,25–1,39) och numbers needed to harm (NNH) av 58 (95% CI 51–69) associerad med Montelukastbehandling. Författarna analyserade incidensen av specifika NP-symtom vilket visade 16% större risk att utveckla affektiva störningar och en 16% ökad risk att utveckla ångest i gruppen som fick Montelukast jämfört med kontrollgruppen. En förhöjd relativ risk (RR 1.63 (95% CI 1,50–1,77) för sömnstörningar beräknades också i Montelukastgruppen. En 25% högre risk för suicidalitet beräknades också bland Montelukast användare jämfört med kontrollgruppen men detta var ej kliniskt signifikant.

Kim et al. (10) publicerade 2024 en case-crossoverstudie baserad på en sydkoreansk databas. Studien inkluderade 161 386 patienter mellan 0 och 19 år med minst en diagnos av astma eller allergisk rinit och minst ett utfärdat recept på Montelukast eller Pranlukast mellan 2018 och 2021. Utfallet beräknades som NP-diagnos identifierad med ICD-koder. I studien jämfördes exponering för Montelukast under 3-, 7-, 14-, 28- och 56-dagarsperioder före första NP-diagnos med fyra lika långa perioder där samma individ inte utvecklade NP-diagnoser. Ett justerat oddsratio (OR) beräknades med hänsyn till andra samtidiga behandlingar. Författarna fann en ökad risk för NP diagnoser i alla perioder med exponering för Montelukast och den högsta risken beräknades finnas vid 28 dagars behandling, motsvarande ett justerat OR 1,38 (95% CI 1,36–1,41; $p \leq 0,0001$). För individerna exponerade för Montelukast under föregående 14 dagar beräknades risken för NP diagnoser högst hos tonåringar (justerat OR 1,43, 95%CI 1,37–1,50) men inga skillnader i risken kunde påvisas

mellan olika åldersgrupper. Studien visade liknande resultat för barn och tonåringar mellan 0 och 19 år behandlade med Pranlukast.

År 2022 publicerade Park et al. (11) en självkontrollerad fallseriestudie baserad på en sydkoreansk databas. Studien inkluderade material från 2005–2007 och 2016–2018 med 5 042 barn mellan 3 och 18 år med astma och/eller allergisk rinit som hade fått förskrivet Montelukast eller Pranlukast. Alla som hade behandlats med LTRA eller som hade fått en NP-diagnos ett år före start av studien exkluderades. Forskarna jämförde incidensen av NP-diagnoser, identifierad med ICD-10-koder, under perioderna med och utan exposition för LTRA. Justerade incidensrate ratios (IRR) kalkylerades, och forskarna beräknade en minskad risk för NP-diagnoser hos LTRA-behandlade barn i 3–11 års ålder (IRR 0,66, 95% CI 0,53–0,80). En ökad risk kalkylerades däremot hos tonåringar mellan 12–18 år (IRR 1,28, 95% CI 1,05–1,55). Av alla rapporterade NP-diagnoser var kognitiva störningar, ångest och sömnstörningar de mest frekventa hos yngre barn. Hos tonåringar (12–18 år) rapporterades oftast ångest, sömnstörningar och affektiva störningar.

I Turkiet genomfördes 2022 en prospektiv kontrollerad studie mellan november 2017 och juni 2018. I studien inkluderade Özata et al. (12) barn mellan 1,5 och 5 år med nydiagnostiserad astma och en kontrollgrupp bestående av friska barn. Astmagruppen delades upp i ICS- och Montelukast-behandlade subgrupper. Alla deltagare i studien har efter minst en månads behandling fyllt i Check Behaviour Checklist (CBCL), ett instrument som beskriver beteende- och känslomässiga problem hos barn, med fokus på internaliserande och externaliserande symtom, emotionell reaktivitet, ångest och depressivitet samt aggressivitet, uppmärksamhets- och sömnstörningar. I ICS-gruppen inkluderades 45 barn och i Montelukast-gruppen 50 barn. Ingen statistiskt signifikant skillnad i CBCL-poäng mellan ICS- och Montelukast-grupperna påvisades.

En prospektiv, observationsstudie publicerad av Bayer et al. (13) år 2022, studerade incidensen av NP-symtom hos 125 astmatiska barn mellan 3 och 18 år efter ny insättning av Montelukast. Studien gjordes mellan september 2013 och mars 2014. NP-symtom bedömdes av psykologen med hjälp av ett frågeformulär för bedömning av neuropsykiatriska besvär före start av behandling med Montelukast och följdes upp två veckor efter. Frågeformuläret utformades av forskarna och inkluderade bland annat förändringar i beteende, affektiva symtom, mardrömmar och sömnstörningar samt ångestsymtom men validering på frågeformuläret kunde inte utläsas. Totalt deltog 125 individer i studien, med medianåldern 4,5 år. Under studieperioden rapporterade 62,4 % av patienter NP-symtom. Bland de studerade NP-symtomen, rapporterades förändringar i beteende oftast, följt av mardrömmar och sömnstörningar. Författarna beräknade en statistiskt signifikant ökning av dessa symtom jämfört med före behandling ($p < 0,001$).

År 2021 publicerade Huang et al. (14) en retrospektiv kohortstudie baserad på en nationell databas från Taiwan, för att forska om en relation mellan användning av Montelukast och utveckling av Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) kunde påvisas. Barn under tolv år med en astmadiagnos mellan 1997 och 2013

inkluderades. Barn som hade diagnostiserats med ADHD före start av Montelukast eller inom sex månaders av behandlingsstart exkluderades från studien. Barn som behandlades med Montelukast jämfördes med en kontrollgrupp som ej var exponerad för läkemedlet. Individerna matchades utifrån bland annat kön, ålder och komorbiditeter. Detta resulterade i två grupper med 12 806 individer vardera, som följdes fram tills utveckling av positiv utfall, död eller studiens slut i 2013. Studieutfall definierades som ADHD diagnos enligt ICD-9-koder vid fler än tre öppenvårdsbesök eller vid en inläggande vårdkontakt. Studien visade ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna, justerad Hazard Ratio (HR) 1,04 (95% CI, 0,93–1,17). Författarna fann ingen ökad risk för ADHD vid högre kumulativ behandlingstid med Montelukast (> 90 dagar).

År 2020 publicerade Sansing-Foster et al. (15) en retrospektiv observationsstudie baserad på data från en amerikansk databas. I studien inkluderades material från en 15-årsperiod relaterat till patienter med astma som var 6 år eller äldre. Deltagarna delades in i två grupper beroende på nyinsättning av Montelukast som monoterapi eller av ICS-monoterapi. Författarna analyserade sjukhusinläggningar för depression, självskada eller suicid samt behandling för depression via öppenvård. Dessa identifierades med specifika ICD-9-koder. Propensity score matchning användes för att matcha individer i Montelukast grupp med ICS-behandlade kontroller. En lägre risk för öppenvårdsbehandlade depressioner beräknades hos barn mellan 12–17 år i Montelukast grupp jämfört med kontroller, motsvarande en HR på 0,82 (95 % CI, 0,76 - 0,89). Risken för självskada och depressioner som krävde inläggning på sjukhus visade sig inte vara statistiskt signifikant högre hos barn i åldern 12–17 år behandlade med Montelukast jämfört med ICS.

Diskussion

Sju studier inkluderades i denna icke-systematisk litteraturstudie som syftade till att undersöka sambandet mellan LTRA-behandling och NP-symtom eller diagnoser. Tre studier talade för en ökad risk för utveckling av NP-diagnoser och symtom hos barn och tonåringar efter behandling med LTRA (9,10,13), medan ytterligare en studie talade för en ökad risk hos tonåringar men lägre risk hos yngre barn (11). Två studier (12,14) påvisade dock inga statistiskt signifikanta samband och den sista studien (15) talade för en lägre risk för öppenvårds behandlade depressioner hos tonåringar behandlade med Montelukast. I de inkluderade studierna fanns en viss variation i vilka ICD-diagnoser och symtom som betraktades som NP-symtom vilket försvårade jämförelser mellan resultaten.

I studierna utförda av Özata et al. (12) och Bayer et al. (13) studerades mindre grupper enligt en prospektiv design, baserad på olika frågeformulär. Sådana typer av studier kan ha svagheter i form av feltolkning av frågor och självrapporterad bias. Det kan också finnas en tendens till överrapportering av symtom om uppmärksamhet riktas mot specifika förväntade upplevelser, den så kallad nocebo- eller förväntanseffekt. Till skillnad från studie från Bayer et al. (13) kunde Özata et al. (12) inte påvisa någon statistiskt signifikant ökning av NP-symtom hos barn behandlade

med Montelukast. Skillnader i studiedesign och populationernas ålder samt i frågeformulär skulle kunna förklara variabiliteten i resultaten. De korta uppföljningstider (två veckor och en månad) i båda studierna betraktas som ytterligare svagheter, då de NP-symtom som studerades kan ta längre tid att utvecklas. Båda studierna genomfördes också under vinter-/vår halvåret, de årstider där infektionsutlöst- och allergisk astma oftast ger mest symtom. Det skulle kunna spekuleras om det är försämringen av astmatiska symtom som leder till utveckling av NP-symtom, framför allt sömnstörningar och ångest.

De övriga studierna inkluderade i denna litteraturstudie har använt en liknande strategi genom att retrospektivt analysera rapportering av särskilda diagnoskoder hos deltagare och baseras på robusta dataregister (9,10,11,14,15). En fördel med det är möjligheten att studera stora grupper under längre tid. Dock kan det innebära en underrapportering av NP-diagnoser eftersom enbart individerna som har sökt vård och fått diagnos inkluderades. Svårigheter att identifiera subjektiva NP-symtom hos barn, samt andra diagnostiska utmaningar hos vårdgivare, kan förklara skillnader i rapportering av neuropsykiatriska ICD-diagnoser. Ovan nämnda studier identifierade exponering för LTRA baserad på data om läkemedelsförskrivning, däremot saknades information om följsamhet till behandling, dosering eller behandlingsduration hos samtliga studier vilket försvårade möjligheten att dra slutsatser. Studierna angav heller ingen information om hur länge individerna hade haft symtom innan datum för diagnos-sättning.

Paljarvi et al (9) visade på en relativt liten men ändå statistiskt signifikant ökad risk för samtliga NP-diagnoser i gruppen som fick ICS och Montelukast jämfört med gruppen som enbart fick ICS. Det är dock möjligt att barn med svårreglerad astma som kräver kombinationsbehandling, utsätts för ökad stress och dålig sömn vilket i sin tur leder till utveckling av NP-symtom oavsett läkemedelsbehandling. Det motsatta kan också hypotiseras, att barn med bakomliggande odiagnostiserade NP-diagnoser kan på grund av till exempel sämre följsamhet till behandling eller starkare upplevelse av astmatiska symtom, vara mer benägna att kräva kombinationsbehandling.

En studie (15) visade en lägre risk för öppenvårdsbehandlad depression hos tonåringar i Montelukast grupp jämfört med ICS. Inga slutsatser kan dras på denna studie av icke inläggning- eller behandlingskrävande depressioner eller lindrigare depressiva besvär (15). Huang et al:s studie (14) skiljde sig från de resterande studier i att utfallet definierades som ADHD diagnos enligt ICD-koder vid minst tre tillfällen och på så sätt fokuserade på mer permanenta diagnoser. Detta kan väcka funderingar om eventuella övergående symtom associerade med LTRA-behandling.

I studierna av Kim et al. (10) samt Park et al. (11) var deltagarna både kontroll och utfall vilket minimerar möjliga confounders så som kön, genetiska faktorer, generellt hälsotillstånd och socioekonomisk status. Båda studierna baserades på sydkoreanska populationer under 19 år, men Kim et al. (10) inkluderade cirka 32 gånger fler deltagare än Park et al. (11). Båda studierna tydde på en ökad risk av NP-diagnoser hos tonåringar behandlade med LTRA. Data i studien av Kim et al. (10) tydde även på

en ökad risk av LTRA-relaterade NP-diagnoser hos barn under 12 år, till skillnad från Park et al. (11). De olika resultaten skulle kunna förklaras av en diskrepans i studiepopulationernas storlek samt en ökad svårighet att upptäcka NP-symtom hos små barn. Det skulle kunna spekuleras om små barn är mindre känsliga för dessa biverkningar.

De inkluderade studierna pekar åt olika håll och det är således svårt att dra några slutsatser om sambandet mellan LTRA och NP-symtom eller diagnoser. Detta kan förklaras av att studierna inkluderade olika populationer och metoder samt fokuserar på olika utfallsmått. Dessutom finns det brister med sökningen i PubMed, då MeSH term för tonåringar inte har inkluderats, vilket innebär att relevanta artiklar kan ha undgått att inkluderas. Ytterligare forskning behövs för att kunna klargöra huruvida ett samband föreligger. LTRA bör förskrivas till barn med försiktighet, om indikation föreligger. Läkare och föräldrar bör vara uppmärksamma på NP-symtom vid insättning av LTRA-behandling. Denna litteraturstudie är inte en systematisk översikt och bör därför tolkas med försiktighet.

Konklusion/slutsats

Resultaten i denna icke-systematisk litteraturstudie visade motstridiga resultat för eventuellt samband mellan behandling med LTRA och utveckling av NP-symtom eller diagnoser hos barn. Tre studier visade ett samband mellan behandling med LTRA och en ökad risk för NP-symtom hos barn och tonåringar. Två studier fann dock ingen ökad risk, och ytterligare två studier talade för en minskad risk för NP-diagnoser och symtom i vissa åldersgrupper behandlade med LTRA. Ytterligare forskning behövs för att kunna dra några slutsatser i den kliniska vardagen. Denna litteraturstudie utfördes inte systematiskt, varför resultaten ska tolkas med försiktighet.

Referenser

1. Astma- och Allergiförbundet. Astma- och Allergirapporten 2022 [Internet]. Stockholm: Astma- och Allergiförbundet; 2022 [citerad 2025-03-12]. Hämtad från: https://astmaoallergiforbundet.se/wp-content/uploads/2022/06/Astma-och-Allergirapporten_2022_e-rapport-komprimerad.pdf/
2. Astma- och Allergiförbundet. Rinit och rinitastma - Information och råd [Internet]. Stockholm: Astma- och Allergiförbundet; 2022 [citerad 2025-03-12]. Hämtad från: <https://astmaoallergiforbundet.se/information-rad/rinit-och-rinitastma/>
3. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):57-62.
4. Lo CWH, Pathadka S, Qin SX, Fung LWY, Yan VKC, Yiu HHE, et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2023 Sep;32(169):230079.
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires stronger warning about risk of neuropsychiatric events associated with asthma and allergy medication Singulair and generic montelukast [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2020 [citerad 2025-03-12]. Hämtad från: URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requires-stronger-warning-about-risk-neuropsychiatric-events-associated-asthma-and-allergy/>
6. Aldea Perona A, García-Sáiz M, Sanz Álvarez E. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the Vigibase(®). *Drug Saf*. 2016 Jan;39(1):69-78.
7. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Sep;18(9):858-64.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). GINA 2024 strategy report [Internet]. 2024 [uppdaterad maj 2024; citerad 2025-03-13] Hämtad från: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf
9. Paljarvi T, Forton JT, Thompson C, Luciano S, Herttua K, Fazel S. Neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation in paediatric patients with asthma. *Thorax*. 2024 Dec 23;80(1):9-15.
10. Kim JW, Kim M, Seo MS, Shin JY. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with montelukast use in children and adolescents: a population-based case-crossover study. *BMJ Paediatr Open*. 2024 Sep 9;8(1):e002483.
11. Park JS, Cho YJ, Yun JY, Lee HJ, Yu J, Yang HJ, et al. Leukotriene receptor antagonists and risk of neuropsychiatric events in children, adolescents and young adults: a self-controlled case series. *Eur Respir J*. 2022 Nov;60(5):2102467.
12. Özata E, Akelma Z, Günbey S. Relationship between montelukast and behavioral problems in preschool children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(1):85-91.

13. Yilmaz Bayer O, Turktas I, Ertoy Karagol HI, Soysal S, Yapar D. Neuropsychiatric adverse drug reactions induced by montelukast impair the quality of life in children with asthma. *J Asthma*. 2022 Mar;59(3):580-9.
14. Huang PY, Yang YH, Huang YH, Kuo HC, Wang LJ, Chien SJ, et al. Montelukast does not increase the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric asthma patients: A nationwide population-based matched cohort study. *J Formos Med Assoc*. 2021 Jun;120(6):1369-76.
15. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y, et al. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jan;9(1):385-393.e12.

FoUII-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15
462 35 Vänersborg

Hemsida: www.vgregion.se/fou-fyrbodal