

## Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

### Zulassungsempfehlung für den Alpha-2A-Adrenozeptor-Agonisten Guanfacin

Für die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen wurde vom CHMP im Juli 2015 für den selektiven Alpha-2A-Adrenozeptor-Agonisten Guanfacin eine Zulassungsempfehlung ausgesprochen. Nach Atomoxetin würde Guanfacin somit in der EU den zweiten nichtstimulatorisch wirkenden Arzneistoff für diese Indikation darstellen.

Ende Juli sprach sich das CHMP (Committee for medicinal products for human use) für die Zulassungsempfehlung für Guanfacin aus. Der selektive Alpha-2A-Adrenozeptor-Agonist soll zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zugelassen werden. Die Zulassungsempfehlung gilt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, für die eine Behandlung mit Stimulanzien nicht infrage kommt, nicht vertragen wird oder ungenügend wirksam ist. Wie alle anderen ADHS-Medikamente sollte Guanfacin nur im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungskonzepts eingesetzt werden. Die Erstverschreibung sollte nur von Spezialisten für Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter erfolgen.

Die Zulassungsempfehlung basiert auf verschiedenen relevanten Studien (siehe unten), die die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneistoffs bei Kindern und Jugendlichen belegen. Zudem konnte anhand verschiedener Parameter eine Krankheitsverbesserungen sowie eine Reduktion der ADHS-Symptomatik gezeigt werden [2].

In den USA liegt von der FDA bereits seit September 2009 eine entsprechende Zulassung von Guanfacin (Intuniv<sup>®</sup>) vor. Der Zulassungstext sieht das Arzneimittel dort für die Behandlung von ADHS bei Kindern und Jugendlichen (6–17 Jahren) als Mono- oder adjuvante Therapie zu Stimulanzien vor [3].

#### ADHS-Behandlung

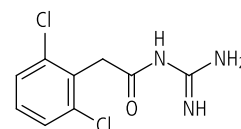
Zur Behandlung der ADHS werden bei Kindern und Erwachsenen heutzutage immer noch mehrheitlich Stimulanzien wie Amphetamine und Amphe-

taminderivate, z. B. Methylphenidat (Ritalin<sup>®</sup>), verordnet, die eine evidenzbasierte Wirksamkeit aufweisen. Dennoch besteht die Nachfrage für eine Therapieoption ohne Stimulanzien, insbesondere bei ADHS-Patienten mit Intoleranz, fehlendem Ansprechen oder Kontraindikationen (symptomatische kardiovaskuläre Erkrankungen, Glaukom, schwere instabile psychiatrische Begleiterkrankungen) auf Stimulanzien. Außerdem ziehen einige Patienten, ihre Angehörigen oder Pflegenden von ADHS-betroffenen Kindern insbesondere infolge des Abhängigkeitspotenzials als eine Alternativtherapie vor.

Vor rund zehn Jahren wurde der selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin (Strattera<sup>®</sup>) als erstes Nicht-Stimulans für die ADHS-Behandlung zugelassen. Ausgehend von Clonidin, einem nichtselektiven Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten, der in den USA für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit ADHS zugelassen ist (Kapvay<sup>®</sup>) [6], wurde ein Alpha-2A-selektiver Adrenozeptor-Agonist – Guanfacin – entwickelt [1, 8].

#### Guanfacin

Guanfacin ist ein zentralwirksamer Alpha-2A-Adrenozeptor-Agonist, der selektiv auf die insbesondere im Gehirn (im präfrontalen Kortex und im Locus coeruleus) vorherrschenden Alpha-2A-adrenergen Rezeptoren einwirkt. Er ist ein Phenylacetyl-Guanidin-Derivat (**Abb. 1**) und damit in seiner Struktur und Wirkung dem unspezifisch wirkenden Clonidin mit agonistischer Aktivität auf Alpha-2A, -2B und -2C-Rezeptoren sowie auf Imidazol-Rezeptoren ähnlich [8].



**Abb. 1.** Guanfacin, N-(diaminomethylidene)-2-(2,6-dichlorophenyl)-acetamid [nach 1]

Der genaue Wirkungsmechanismus von Guanfacin für die Behandlung von ADHS ist nicht bekannt [8]. Es wird aber angenommen, dass Guanfacin auf das noradrenerge Netzwerk einwirkt, die zentralnervöse Noradrenalin-Signalübertragung erhöht und so das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit verbessert [1].

Der Wirkstoff war ursprünglich als Antihypertensivum in Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva entwickelt worden [1]. Aufgrund der im Vergleich zu Clonidin selektiveren Wirkung ist seine antihypertensive Wirkung geringer und verursacht weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Sedierung oder Schwindel (siehe unten) [8]. Im Vergleich zu Stimulanzien, die im Mittelhirn auf das Dopamin- und damit auf das Belohnungssystem wirken, soll Guanfacin kein Abhängigkeitspotenzial aufweisen [1]. Verglichen mit dem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Atomoxetin zeigte sich Guanfacin überlegen in der Reduktion der ADHS-Hauptsymptome bei vergleichbarem Toleranz- und Sicherheitsprofil [4].

#### Studienlage

In verschiedenen randomisierten, kontrollierten Studien, die in zwei großen Übersichtsarbeiten [9, 10] detailliert dargestellt werden, wurde die überlegene Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin im Vergleich zu Placebo untersucht und belegt. So berichten Ruggiero et al. [10] in ihrer Übersichtsarbeit basierend auf sieben randomisierten Placebo-kontrollierten Studien, dass insgesamt 694/1177 (59%) der Teilnehmer unter Guanfacin verglichen mit 192/575 (33,3%) Patienten unter Placebo von einer Therapie profitierten. Diese Resultate wurden zumeist mit einer Retardformulierung von Guanfacin (Gu-

anfacin XR [extended release]) erreicht, die sich – verglichen mit der rasch freisetzen- den Formulierung – bezüglich Wirksamkeit im Langzeitmanagement sowie bezüglich unerwünschter Wirkungen als überlegen erwiesen hat [1]. Guanfacin wurde zudem trotz der spezifisch auftretenden unerwünschten Wirkungen (Somnolenz, Sedierung und Fatigue) als sicher und effektiv eingestuft.

In einer gepoolten Post-hoc-Analyse [11] konnte gezeigt werden, dass Guanfacin in der Monotherapie bei verschiedenen ADHS-Subtypen wirksam war. Guanfacin linderte somit sowohl Hyperaktivität/Impulsivität wie auch Unaufmerksamkeit. Aufgrund dessen wird angenommen, dass Guanfacin die ADHS-Symptomatik grundlegend verbessert, durch Stärkung der kortikalen Netzwerke.

Eine weitere Studie [4] ergab zudem für Guanfacin in der Monotherapie im Vergleich zu Atomoxetin bessere Resultate auf die generelle wie auch auf die Subtypen-spezifische Wirksamkeit. In dieser randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurden Kindern im Alter von 6 bis 17 Jahren entweder einer Therapie von Guanfacin (1–7 mg), Atomoxetin (10–100 mg) oder Placebo zugeteilt und während 4 bis 7 Wochen einmal täglich behandelt. Am Ende der Behandlung ergab sich für die Kinder unter Guanfacin eine Placebo-adjustierte Abnahme der ADHS-Symptome (gemessen als least square mean difference im ADHS-RS-IV-Score) von –8,9 im Vergleich zu –3,8 unter Atomoxetin. Unter Berücksichtigung der einzelnen Subtypen (Hyperaktivität/Impulsivität oder Unaufmerksamkeit) resultierte noch eine Symptomverbesserung von –4,4 unter Guanfacin verglichen mit –1,8 unter Atomoxetin.

Für den nichtselektiven Alpha-2-Adrenozeptor-Agonisten Clonidin liegt keine direkte Vergleichsstudie mit Guanfacin vor. Eine Metaanalyse von zwölf randomisierten kontrollierten Studien [5] verglich allerdings die Wirkung von Guanfacin und Clonidin als Monotherapie oder als adjuvante Kombinationstherapie mit Stimulanzien bei

Kindern und Jugendlichen. Die Resultate ergaben in der Monotherapie wie auch in der Kombinationstherapie eine vergleichbare Wirksamkeit beider Arzneistoffe in der Reduktion der ADHS-Symptomatik. Allerdings hatten beide Arzneimittel hämodynamische Effekte (Abnahme der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks sowie Abnahme des diastolischen Blutdrucks bei Guanfacin), die in der Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht waren. Welche Stimulanzien in Kombination mit Alpha-2-Adrenozeptor-Antagonisten ein erhöhtes Risiko darstellen, bleibt noch zu untersuchen. Die geringere Rate an Unverträglichkeits-bedingten Studienausfällen deutet auf eine bessere Akzeptanz von Guanfacin im Vergleich zu Clonidin hin.

#### **Anwendung und unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Guanfacin sollte als Einmaldosierung in einer Menge von 1 bis 7 mg eingenommen werden. In der Regel wird die Therapie mit 1 mg Guanfacin begonnen und kann wöchentlich um 1 mg unter Berücksichtigung von klinischer Wirksamkeit und Tolerabilität gesteigert werden. Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht und sollte im Bereich 0,05 bis 0,12 mg/kg/Tag liegen. Dosierungen von über 4 mg/kg/Tag bei Kindern und über 7 mg/kg/Tag bei Jugendlichen sowie über 4 mg/kg/Tag in Kombination mit Stimulanzien wurden nicht untersucht. Bei Absetzen der Therapie sollte in 1 mg-Schritten alle 3 bis 7 Tage ausgeschlichen werden [8, 12]. Die Einnahme erfolgt entweder morgens oder abends. Da die Wirkstoffexposition mit einer fettreichen Mahlzeit zunimmt, sollte Guanfacin zur Minimierung unerwünschter Wirkungen nur mit einer leichten Mahlzeit oder ganz ohne Essen eingenommen werden [8]. Die meisten unerwünschten Arzneimittelwirkungen hängen mit einem sedierenden Effekt zusammen sind dosisabhängig, meist vorübergehend, und von milder bis moderater Intensität. Studien zufolge wurden keine schwerwiegenden kardiovaskulären oder psych-

iatrischen unerwünschten Wirkungen beobachtet [1, 8]. Die häufigsten beobachteten unerwünschte Wirkungen sind Müdigkeit, Kopfschmerzen, Fatigue, Oberbauchschmerzen, Hypotonie und Übelkeit/Erbrechen [1, 12].

Hauptgründe für Therapieabbruch, insbesondere bei Jugendlichen über 15 Jahre, sind Somnolenz und Sedierung. Nach Absetzen kann es zu einem kompensatorischen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck kommen [1]. Betreffend Interaktionspotenzial ist insbesondere der Hauptmetabolisierungsweg von Guanfacin über Cytochrom P450(CYP)-3A4 zu erwähnen. In Kombination mit starken CYP-3A4-Inhibitoren sollte die Guanfacin-Dosierung um 50% vermindert werden, um erhöhte Spiegel und vermehrte unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Zusammen mit CYP-3A4-Induktoren, wie Rifampicin, kann die Guanfacin-Dosierung bis zum optimalen Ansprechen schrittweise erhöht werden, bis zum Doppelten der Ziel-Dosierung. Zusammen mit Valproinsäure kann es zu einer Erhöhung des Valproinsäure-Plasmaspiegels kommen [8].

#### **Fazit**

Mit einer Zulassung von Guanfacin durch die EMA stünde auch in Europa eine weitere Therapieoption für die Behandlung von ADHS zur Verfügung. Damit ließe sich die patientenorientierte Behandlung insbesondere bei Kindern und Jugendlichen weiter optimieren und individualisieren. Der selektive Alpha-2A-Adrenozeptor-Agonist Guanfacin erwies sich in verschiedenen randomisierten kontrollierten Studien als sicher und effektiv. Zudem konnte er maßgeblich die ADHS-Symptomatik, unabhängig von Subtypen, reduzieren. Auch zeigte Guanfacin eine bessere Symptomreduktion als Atomoxetin. Die insbesondere mit Müdigkeit assoziierten unerwünschten Wirkungen werden akzeptiert und sind dosisabhängig. Lediglich die in der Kombination mit Stimulanzien vermehrt auftretende Abnahme von Herzfrequenz und Blutdruck müssen stringent kontrolliert werden. Diesbezüglich sollen weitere

Studien konkretere Empfehlungen zu geeigneten Kombinationspartnern von Guanfacin liefern [1, 8].

#### Literatur

- 1 Bello NT. Clinical utility of guanfacine extended release in the treatment of ADHD in children and adolescents. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:877–85.
- 2 EMA Zulassungsempfehlung. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/07/news\\_detail\\_002378.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/07/news_detail_002378.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (Stand 31.7.2015).
- 3 FDA Safety Review und Zulassungsinformation. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM255105.pdf> (Stand 31.7.2015).
- 4 Hervas A, et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1861–72.
- 5 Hirota T, et al. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:153–73.
- 6 Kollins SH et al. Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD. *Pediatrics* 2011;127:e1406–13.
- 7 Lilly Deutschland GmbH. ADHS info. <http://www.info-adhs.de> (Stand 31.7.2015).
- 8 Martinez-Raga J, et al. Profile of guanfacine extended release and its potential in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1359–70.
- 9 Rizzo R, Martino D. Guanfacine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert Rev Neurother* 2015;15:347–54.
- 10 Ruggiero S, et al. Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:1578–90.
- 11 Sallee FR, et al. Efficacy of guanfacine extended release in the treatment of combined and inattentive only subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012;22:206–14.
- 12 Shire US Inc. Intuniv Produkt Information. <http://www.intuniv.com> (Stand 31.7.2015).

Dr. Danielle A. Stegmann,  
Stuttgart

## Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

#### Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Oberwallnerweg 7, 83527 Haag i. OB

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

#### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung),

Dr. Stefan Fischer, Solvejg Langer, Rika Rausch und

Dr. Tanja Saubele

Assistenz: Gabriele Frey, Madeleine Titeux

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283

E-Mail: [ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

#### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290

[www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](http://www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

#### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

#### Anzeigen

**Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich),

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann,

Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail:

[khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

#### Mediaberatung:

Dr. Axel Sobek,

Reiderstraße 34, 42566 Solingen

Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,

E-Mail: [asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 22 vom 1.10.2014

#### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390

E-Mail: [service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de](mailto:service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de)

#### Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 122,- zzgl. Versandkosten (Inland € 23,20; Ausland € 39,-), Einzelheft € 25,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

#### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

#### Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

#### Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2015 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart  
Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2014

#### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG,  
Augsburger Str. 722, 70329 Stuttgart