

**AGATE**

Arzneimittel  
Informations  
Dienst



## Guanfacin – Vom Blutdrucksenker zum Mittel der Wahl bei ADHS?

Im September 2009 erhielt Intuniv® durch die FDA die Zulassung auf dem Arzneimittelmarkt in den USA. Die EMA zog Mitte September 2015, aufgrund der positiven Nutzen-Risiko-Abwägung des Ausschusses für Humanarzneimittel, mit der Zulassung für das Inverkehrbringen des Präparats in Europa nach.<sup>1</sup> Den Arzneimittelinformationsdienst der AGATE erreichte die Frage einer niedergelassenen Kinder- und Jugendpsychologin nach den Vorteilen des Präparats im Vergleich zu den herkömmlichen pharmakotherapeutischen Optionen zur Behandlung des ADHS.

Beim Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) handelt es sich um ein Verhaltenssyndrom, das durch Symptome wie Hyperaktivität, Impulsivität und Unaufmerksamkeit charakterisiert ist.<sup>2</sup> Betroffenen fällt es schwer sich auf Dinge zu fokussieren und ihr Verhalten selbst zu kontrollieren. Weltweit sind 5.29% der Kinder und Jugendlichen betroffen, die individuelle Krankheitsbilder und -verläufe zeigen.<sup>3</sup> Pathogenetische Ursachen sind vielseitig. So spielen unter anderem die genetische Prädisposition, sowie äußere Umwelteinflüsse, eine Schlüsselrolle. Eine Vielzahl von Genvariationen konnte mit ADHS in Verbindung gebracht werden, darunter Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP 25), Dopaminrezeptoren (DRD4) und Dopamintransporter (DAT1).<sup>4</sup> Die vielen individuellen Krankheitsbilder und -verläufe der einzelnen Patienten lassen auf komplexe „Gen-Gen“ und „Gen-Umwelt“ Interaktionen schließen.<sup>5</sup> Durch MRT-Untersuchungen konnten Anomalien und morphologische Veränderungen im ADHS-Patienten festgestellt werden, wie zum Beispiel ein geringeres Volumen bestimmter Hirnareale im Vergleich zum Gesunden.<sup>6</sup> Durch bildgebende Untersuchungen konnte bewiesen werden, dass die Noradrenalin-Transmission unmittelbar mit der Effektivität des präfrontalen Cortex korreliert, welcher kognitive Funktionen im Hirn steuert und bei ADHS-Patienten inaktiver ist.<sup>7</sup> In Analogie zum Kate-

cholaminmangelsyndrom treten bei Patienten, die unter ADHS leiden, ähnliche Symptome wie Unkonzentriertheit, Unaufmerksamkeit und Lücken im Kurzzeitgedächtnis auf, die durch Katecholamin-analog wirkende Substanzen behandelt werden. Dieser Sachverhalt ist schon lange bekannt, Wirkstoffe die den noradrenergen Tonus erhöhen, wie Selegilin, Moclobemid, Reboxetin oder Atomoxetin, sind mittlerweile gängige pharmakotherapeutische Maßnahmen.

### Guanfacin

Trotz der Zulassung des Präparats Intuniv® in jüngster Vergangenheit, erlangte der Wirkstoff Guanfacin seine Prominenz schon in den 1980er-Jahren in der Indikation der Hypertonie. Bei Guanfacin [*N*-(diaminomethyliden)-2-(2,6-dichlorophenyl)acetamid] handelt es sich um einen selektiven  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoragonisten mit gewisser Affinität zum 5HT<sub>2b</sub>-Rezeptor.<sup>8,9</sup> Dieser ist in der Lage aufgrund seiner Lipophilie im ZNS die postsynaptischen  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoren an einer zentralen Umschaltstelle des Barorezeptorreflexes, dem Nucleus tractus solitarii, zu stimulieren. Auf diese Weise werden sympathische Impulse gehemmt und der periphere Sympathikustonus erniedrigt. Des Weiteren werden auch präsynaptische  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoren stimuliert, wel-

che eine verminderte Noradrenalinfreisetzung bewirken und damit eine weitere sympatholytische Komponente des Wirkmechanismus darstellen.<sup>8</sup> Der Bluthochdruck konnte bei 54% der Probanden innerhalb eines Jahres normalisiert werden und wurde durchschnittlich um 16% gesenkt.<sup>10</sup> Die Sandoz Incorporation brachte das Präparat Entulic<sup>®</sup> 1981 auf den Markt, hat jedoch den Vertrieb nach wenigen Jahren wieder eingestellt.<sup>11</sup>

### **Wirkmechanismus von Guanfacin zur Behandlung des ADHS**

Wie oben erwähnt, handelt es sich bei Guanfacin um einen  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoragonisten, der im ZNS vorwiegend an postsynaptische  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoren bindet, deren Dichte im präfrontalen Cortex signifikant erhöht ist. Des Weiteren besitzt Guanfacin eine hohe Affinität zu Subtyp A des  $\alpha_2$ -Adrenozeptors, während die Affinität zu den Subtypen B und C vernachlässigbar ist. Im Gegensatz zu anderen  $\alpha_2$ -Adrenozeptoragonisten, wie Clonidin oder Moxonidin, ist Guanfacin ein hochselektiver  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoragonist.<sup>12</sup> Stimulantien und Atomoxetin verbessern die Funktion des präfrontalen Cortex über endogene noradrenerge und dopaminerge Stimulation, während Guanfacin eine direkte Stimulation am  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoren ausführt. Durch diese Stimulation werden die Effektivität und die Leistung im präfrontalen Cortex gesteigert.

Der genaue Wirkmechanismus von Guanfacin ist noch weitgehend unbekannt, während es jedoch schon einige Hypothesen gibt. Die Stimulation der  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoren soll über eine verminderte intrazelluläre cAMP-Konzentration die Schließung von HCN-Kanälen bewirken, was zu Leistungssteigerung im präfrontalen Cortex führen soll. Auch wurde unter anderem eine hyperfunktionale glutaminerge Transmission bei Patienten mit ADHS beschrieben, die durch Guanfacin gesenkt wird. Es wurde ein Zusammenspiel dieser zwei Mechanismen postuliert, der die Verbesserung der „signal-to-noise ratio“ zur Folge hat. Eine andere Hypothese stützt sich auf die durch Guanfacin induzierte, gesteigerte Expression von synaptischen Proteinen, die die Reifung von Dornenfortsätzen vorantreiben soll, welche eine Schlüsselrolle in Lern- und Erinnerungsprozessen innehaben.<sup>13</sup>

### **Pharmakokinetische Daten**

Guanfacin wird nach oraler Applikation relativ schnell resorbiert und zeigt ein lineares pharmakokinetisches Profil. Die maximale Plasmakonzentration wird 5 Stunden nach oraler Applikation erreicht und die Eliminationshalbwertszeit liegt annähernd bei 17 Stunden. Guanfacin weist eine Plasmaproteinbindung von 70% auf und wird primär über CYP3A4 metabolisiert. Aufgrund dessen ist eine individuelle Adaption der Dosis im Falle gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Induktoren/-Inhibitoren indiziert. Ein eventuelles Monitoring ist in Betracht zu ziehen.<sup>14</sup>

### **Klinische Daten zur ADHS-Behandlung mit Guanfacin**

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Erhöhung des noradrenergen Tonus durch Guanfacin nicht in dem Maße ausgeprägt ist, wie die durch Stimulantien, wie Methylphenidat oder Amphetamine. Die in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhaltenen Daten zeigen jedoch deutlich eine Verbesserung der Symptome nach ADHD RS IV (Attentiondeficit-/Hyperactivitydisorder Rating Scale IV) in der Monotherapie mit Guanfacin. Ferner konnten Vorteile von Guanfacin gegenüber anderen Non-Stimulantien, wie Atomoxetin, beobachtet werden. Während der volle Wirkungseintritt bei einer Behandlung mit Atomoxetin erst nach 10-12 Wochen erreicht wird, ist bei Guanfacin die volle Wirkung schon nach 1 -3 Wochen zu erwarten. Auch konnte mit Guanfacin im Vergleich zu Atomoxetin eine gleichwertige bis bessere Linderung der typischen Symptome des ADHS (primär beurteilt durch die ADHD-RS-IV, sekundär beurteilt durch CGI-I-Rating-Scale, WFIRS-P learning and school domain und die WFIRS-P family domain) beobachtet werden. So betrug die Verbesserung des Symptomescores im ADHD-RS-IV verglichen zur Basislinie bei Atomoxetin -3.8 [p<0.05] und bei Guanfacin -8.9 [p<0,001].

Die meist berichteten Nebenwirkungen sind Somnolenz (40,6%), Kopfschmerz (27,4%), Müdigkeit (18,1%) und Sedierung (10,2%). Somnolenz und Müdigkeit traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, dauerten in den meisten Fällen jedoch nur 2-3 Wochen<sup>15</sup>

Kritisch zu betrachten ist jedoch das sehr häufige Auftreten von Somnolenz, Müdigkeit und

Sedierung bei einem Medikament, welches die Aufmerksamkeit von Kinder und Jugendlichen mit ADHS steigern sollte. Hier ist eventuell abzuwägen wie ausgeprägt und wie lange sich die Müdigkeit unter der Gabe von Guanfacin beobachten lässt. Während bei Atomoxetin ein erhöhtes Risiko für suizidale Absichten berichtet wurde, ist bei der Monotherapie mit Guanfacin nicht damit zu rechnen.<sup>16</sup>

Auch in der Kombination mit Stimulantien und Amphetaminen sind positive klinische Aspekte zu erkennen. So zeigt sich bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen auf langwirksames Methylphenidat oder Amphetamine bei kombinierter Gabe mit Guanfacin eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Monotherapie mit Stimulantien.<sup>17</sup> Bei der kombinierten Medikation mit Stimulantien und Guanfacin sind positive Effekte bei Comorbiditäten des ADHS, wie dem Tourette-Syndrom zu verzeichnen.<sup>18</sup>

Einen weiteren Vorteil stellt die blutdrucksenkende Wirkung des  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoragonisten dar. Während Stimulantien und Atomoxetin aufgrund ihrer hypertensiven Wirkung bei Kindern und Jugendlichen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, die durch erhöhten Blutdruck und Puls verstärkt werden könnten, kontraindiziert sind, stellt Guanfacin eine pharmakotherapeutische Alternative zur Behandlung des ADHS bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko dar.<sup>19,20</sup>

## Fazit

Zusammenfassend ist zu sagen, dass mit der Markteinführung von Intuniv<sup>®</sup> im September

2015 eine neue pharmakotherapeutische Alternative zur Behandlung des ADHS bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung steht. Diese hat aufgrund ihrer direkten agonistischen Stimulation am postsynaptischen  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptor im präfrontalen Cortex einen anderen Wirkmechanismus als die Standardtherapeutika zur Behandlung des ADHS wie Psychostimulantien (z.B. Methylphenidat, Amphetamine) und Atomoxetin. Studien zeigten eine gleiche bis bessere Behandlung des ADHS im Vergleich zu Atomoxetin. Das UAW-Profil des  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoragonisten ist in einigen Bereichen günstiger als bei Atomoxetin und bei Stimulantien. Vorteile zeigen sich bei Patienten mit Comorbiditäten, wie Tourette-Syndrom (Tics), erhöhtem kardiovaskulären Risiko, oder Suizidalität.

**Die schwer im Focus der Fachkreise stehende Sedierung ist von Patient zu Patient sehr variabel und individuell. So ist unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung des behandelnden Arztes in engem Dialog mit dem Umfeld des Patienten das Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (EAW bzw. UAW) zu beurteilen. Doch konnte Faraone et al. über eine Korrelationsanalyse aus gepoolten Studiendaten zeigen, dass die Sedierung mit der Behandlungsdauer in umgekehrt proportionalem Verhältnis steht.<sup>21</sup> Erste Studien zeigen sogar in der Kombination mit Psychostimulantien synergistische Effekte. Bei zu starker Sedierung ist zunächst die Dosis zu reduzieren, danach gegebenenfalls eine andere medikamentöse Option zu wählen.**

Copyright© cand rer. nat. Julian Schöllkopf, Apothekerin Sandra Unholzer, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen

Institut AGATE gGmbH, Nelkenweg 10, 93080 Pentling und  
Klinische Pharmakologie am Lehrstuhl mit Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und am  
Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Regensburg, Universitätsstr. 84, 93053  
Regensburg

Tel.: 0941 – 941 2058, Fax.: 0941 – 941 2057

E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de

Mit Diskussionsbeiträgen von Dr. med. Jörg Lüthy (Augsburg) und Dr. med. Astrid Passavant (Neuburg  
a.d. Donau)

## Literatur

- <sup>1</sup>European Medicines Agency. Intuniv®: EPAR – Procedure No. EMEA/H/C/003759 [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003759/WC500195133.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003759/WC500195133.pdf), aufgerufen am 22.02.16
- <sup>2</sup>NICE. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs39>, aufgerufen am 22.02.16
- <sup>3</sup>Polaczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:942–948. doi: 10.1176/ajp.2007.164.6.942
- <sup>4</sup>Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009; 126:51–90. doi: 10.1007/s00439-009-0694-x
- <sup>5</sup>Nikolas M, Klump KL, Burt SA. Youth appraisals of inter-parental conflict and genetic and environmental contributions to attention-deficit hyperactivity disorder: examination of GxE effects in a twin sample. *J Abnorm Child Psychol*. 2012; 40:543–554
- <sup>6</sup>Greven CU, Bralten J, Mennes M, O'Dwyer L, van Hulzen KJ, Rommelse N, et al. Developmentally stable whole-brain volume reductions and developmentally sensitive caudate and putamen volume alterations in those with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72:490–499
- <sup>7</sup>Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Function: Relevance to Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Related Disorders. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011; 99(2): 211–216
- <sup>8</sup>Aktories et al. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 10. Auflage 2009; München: Urban & Fischer; 165-170
- <sup>9</sup>Xi-Ping Huang, Vincent Setola, Prem N. Yadav, John A. Allen, Sarah C. Rogan, Bonnie J. Hanson, Chetana Revankar, Matt Robers, Chris Doucette, and Bryan L. Roth. Parallel Functional Activity Profiling Reveals Valvulopathogens Are Potent 5-Hydroxytryptamine<sub>2B</sub> Receptor Agonists: Implications for Drug Safety Assessment. 2009; 76(4): 710–722
- <sup>10</sup>Jerie P. Clinical experience with guanfacine in long-term treatment of hypertension: Part I: efficacy and dosage. *British Journal of Clinical Pharmacology* 10(Suppl 1): 37S–47S
- <sup>11</sup>[www.trademarks.justia.com/732/30/entulic-73230881.html](http://www.trademarks.justia.com/732/30/entulic-73230881.html), aufgerufen am 22.02.16
- <sup>12</sup>Uhlen S, Muceniece R, Rangel N, Tiger G, Wikberg JE. Comparison of the binding activities of some drugs on alpha 2A, alpha 2B and alpha 2C-adrenoceptors and non-adrenergic imidazoline sites in the guinea pig. *Pharmacol Toxicol*. 1995; 76:353–364
- <sup>13</sup>Yi F, Liu SS, Luo F, Zhang XH, Li BM. Signaling mechanism underlying alpha -adrenergic suppression of excitatory synaptic transmission in the medial prefrontal cortex of rats. *Eur J Neurosci*. 2013; 38:2364–2373
- <sup>14</sup>Swearingen D, Pennick M, Shojaei A, Lyne A, Fiske K. A phase I, randomized, open-label, crossover study of the single-dose pharmacokinetic properties of guanfacine extended-release 1-, 2-, and 4-mg tablets in healthy adults. *Clin Ther*. 2007; 29:617–625
- <sup>15</sup>Shire Pharmaceuticals. Fachinformation Guanfacin. Stand: 09/2015;
- <sup>16</sup>Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic S, 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; 24:1861–1872
- <sup>17</sup>Spencer TJ, Greenbaum M, Ginsberg LD, Murphy WR. Safety and effectiveness of coadministration of guanfacine extended release and psychostimulants in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009; 19:501–510
- <sup>18</sup>Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders—efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37:1162–1171
- <sup>19</sup>Warikoo N, Faraone SV. Background, clinical features and treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14:1885–1906
- <sup>20</sup>Sorkin EM, Heel RC. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs*. 1986; 31:301–336
- <sup>21</sup>Faraone Stephen V, Glatt Stephen J, Effects of Extended-Release Guanfacine on ADHD Symptoms and Sedation-Related Adverse Events in Children with ADHD. March 2010 532-538