

## Nieuw geneesmiddel bij ADHD: guanfacine

dr L.M.L. Stolk

Nr 11-12 | 2018 (52) | Pagina 90-94 | Nieuw

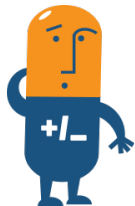
### Tags

guanfacine behandeling ADHD kinderen jongeren Intuniv

---

Guanfacine, Intuniv® (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited), tabletten met verlengde afgifte 1, 2, 3 en 4 mg.

De medicamenteuze ADHD-behandeling heeft een enorme vlucht genomen. Methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine zijn geregistreerd voor kinderen en jongeren met ADHD, maar horen volgens de richtlijnen pas te worden toegepast wanneer, na adequate en professionele diagnostiek, niet-medicamenteuze behandeling onvoldoende is. Recent is guanfacine aan het arsenaal toegevoegd met als aanvullende registratievoorwaarden ineffectiviteit of niet in aanmerking komen van de centraal stimulerende middelen. Guanfacine blijkt volgens recent door de fabrikant gesponsord onderzoek effectief, met wel een opvallend hoog percentage placeboresponders en patiënten met bijwerkingen. Omdat guanfacine niet werd onderzocht bij patiënten voor wie het in Nederland bedoeld is, bewijs van voordeel ontbreekt door ontbreken van een vergelijking met bestaande middelen en er zorg blijft over bijwerkingen, geeft het Ge-Bu guanfacine op dit moment een '+/-' als pilwaardering.



Pilwaardering: +/- matig

---

## Ge-Bu Plaatsbepaling

- Guanfacine is een selectieve  $\alpha_2A$ -adrenerge receptoragonist. Het is geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren indien de behandeling met stimulerende middelen niet effectief is of niet in aanmerking komt.
- De werkzaamheid van guanfacine is tot nu toe niet onderzocht bij patiënten waarvoor dit geneesmiddel in Nederland is geregistreerd.
- De werkzaamheid van guanfacine is weliswaar statistisch significant groter dan placebo, maar ook het aantal placeboresponders was groot.
- Uit een half jaar durende onttrekkingsstudie blijkt dat ook bij continuering van de behandeling met guanfacine ongeveer de helft van de patiënten stopt met de behandeling door gebrek aan effectiviteit.
- De werkzaamheid van guanfacine is niet onderzocht ten opzichte van methylfenidaat of andere bestaande medicamenteuze behandelingen.
- Het aantal patiënten met bijwerkingen tijdens het gebruik van guanfacine blijkt in een meerjarig onderzoek groot (82,7%)
- Conform de registratierichtlijnen heeft guanfacine geen plaats als eerste-keuzebehandeling van ADHD.
- Omdat een goede vergelijking met bestaande behandelingen ontbreekt en guanfacine niet is onderzocht in de populatie waarvoor het is geregistreerd kan de actuele Ge-Bu-pilwaardering niet anders zijn dan '+/-'.

## Inleiding

Guanfacine is geregistreerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar oud voor wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of waarvan is aangetoond dat zij niet effectief zijn.<sup>1</sup>

Guanfacine is een selectieve  $\alpha_2A$ -adrenerge receptoragonist. Het werkingsmechanisme van guanfacine bij ADHD is niet duidelijk.<sup>2</sup> Het heeft, in tegenstelling tot dexamfetamine en methylfenidaat, geen centraal stimulerend effect. In het verleden is guanfacine toegepast als antihypertensivum.<sup>3</sup>

Guanfacine is eind 2015 geregistreerd voor ADHD bij kinderen en jongeren op basis van een drietal gerandomiseerde dubbelblinde fase III-onderzoeken, die in dit artikel zullen worden besproken.<sup>456</sup>

### Farmacotherapeutische behandeling ADHD kinderen en jongeren

In Nederland zijn, naast guanfacine ook methylfenidaat, dexamfetamine en atomoxetine officieel geregistreerd voor de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren. Van methylfenidaat bestaat zowel een kortwerkend als een langwerkend product. Clonidine wordt off label toegepast bij ADHD. Methylfenidaat en dexamfetamine hebben een centraal stimulerend effect, atomoxetine remt de heropname van noradrenaline en clonidine is, net als guanfacine, een  $\alpha_2$ -adrenerge receptoragonist.

### Multidisciplinaire richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen<sup>7</sup>

Deze richtlijn stamt uit 2005 en vermeldt om die reden nog niet de meest actuele medicatie. Volgens deze richtlijn is bij kinderen ouder dan 6 jaar in alle gevallen psycho-educatie aangewezen. Bij kinderen waarbij geen sprake is van ernstige beperkingen worden niet-medicamenteuze behandelingen, zoals mediatietherapie ofwel ouderbegeleiding, en leerkrachtbegeleiding, geadviseerd. Als er ondanks deze behandelingen sprake is van aanzienlijke of ernstige beperkingen komt medicamenteuze behandeling met methylfenidaat in aanmerking. Bij onvoldoende resultaat van methylfenidaat is dexamfetamine tweede, en zijn atomoxetine en clonidine derde keuze. Wat wordt verstaan onder ernstige en aanzienlijke beperkingen blijft onduidelijk in de richtlijn.

### NHG-Standaard ADHD bij kinderen<sup>8</sup>

Ook deze standaard uit 2014 geeft aan dat medicamenteuze behandeling pas is aangewezen als voorlichting, ouder- en leerkrachtbegeleiding en gedragstherapie voor het kind tot onvoldoende verbetering leiden. De standaard geeft aan dat een huisarts de mogelijkheid heeft om met kortwerkend methylfenidaat te starten, maar raadt aan behandeling van kinderen onder de 6 jaar te laten initiëren door een psychiater, evenals een behandeling met dexamfetamine of atomoxetine. Langwerkend methylfenidaat kan worden ingezet wanneer er problemen zijn met de therapietrouw of bij sterke reboundverschijnselen wanneer het kortwerkende methylfenidaat in de loop van de dag raakt uitgewerkt.

## Registratieonderzoek

In het eerste gerandomiseerde dubbelblinde onderzoek uit 2014 werd guanfacine vergeleken met placebo en was er een referentiearm met atomoxetine.<sup>4</sup> De studiepopulatie bestond uit kinderen (6 tot 12 jaar) en jongeren (13 tot 17 jaar) met een diagnose van ADHD. De primaire uitkomstmaat was de door de onderzoeker waargenomen verandering in symptoomscore op de ADHD-DSM-IV Rating Scale na 10 weken voor kinderen of na 13 weken voor jongeren (zie details onderzoek). Zij werden verdeeld in drie groepen en kregen of guanfacine in een dosering van 1 tot 4 mg per dag voor kinderen en 1 tot 7 mg per dag voor jongeren, of atomoxetine 10 tot 100 mg per dag of placebo. Een afname van tenminste 30% op de ADHD-RS-IV totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde werd als klinisch relevant beschouwd. De dosis werd verhoogd tot deze afname werd bereikt, tenzij een hogere dosis werd verdragen en een verdere verbetering werd bereikt. Wanneer een afname van 30% niet werd bereikt werd de met 4 of 7 weken (bij resp. kinderen en jongeren) ingestelde dosis gecontinueerd.

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase III-onderzoek uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Shire (producent Intuniv®)

**Belangenverstrengeling:** 10 van de 10 auteurs

**Powerberekening:** deze werd berekend met behulp van een effectgrootte. Om een verschil van 0,45 in effectgrootte (schaal 0 tot 1) op de primaire uitkomstmaat tussen guanfacine en placebo aan te kunnen tonen met een power van 90% werd berekend dat 111 patiënten per onderzoeksgroep nodig waren. Het onderzoek was niet gepowerd om een verschil tussen guanfacine en atomoxetine aan te tonen

**Insluitingscriteria:** leeftijd 6-17 jaar met een ADHD-RS-IV score >32, een CGI-S-schaal van minimaal 4 (schaal 1-7) en een normale bloeddruk

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** psychiatrische en cardiovasculaire co-morbiditeit. Tijdens en een maand voor het onderzoek mocht geen gedragstherapie worden gestart. Eerder begonnen gedragstherapie mocht worden gecontinueerd, mits het tijdens het gehele onderzoek bleef plaatsvinden

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat', 'last observation carried forward'

**Onderzoeksduur:** 10 weken (kinderen 6-12 jr.) of 13 weken (jongeren 13-17 jr.), waarvan respectievelijk 4 en 7 weken dosisoptimalisatie en 6 weken onderhoudsbehandeling. Daarna volgden 2 weken dosisvermindering en 1 week follow-up

**Randomisatie:** via een 'interactive voice system', met stratificatie naar leeftijdsgroep en land

**Aantal patiënten:** in totaal 338, 114 in de guanfacinegroep, 112 in de atomoxetiegroep en 111 in de placebogroep. Uitval: 24 in de guanfacinegroep, 23 in de atomoxetiegroep en 19 in de placebogroep, waarvan resp. 9, 5 en 1 door bijwerkingen. De meest gerapporteerde reden was gebrek aan effectiviteit (resp. 5, 5 en 14 van de patiënten)

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 10,9 jaar (guanfacine), 10,5 jaar (atomoxetine) en 11 jaar (placebo), 73,9% jongens, 28,2% jongeren

**Trialregistratienummer:** NCT01244490/EudraCT2010- 018579-12

De ADHD-RS-IV totaalscore was statistisch significant afgenomen ten opzichte van placebo met respectievelijk 8,9 punten (95% BI=5,9-11,9) in de guanfacinegroep en 3,8 punten (0,7-6,8) in de atomoxetiegroep (tabel 1). De studie was alleen opgezet om een verschil tussen guanfacine en placebo aan te tonen.<sup>4</sup>

**Tabel 1. Resultaten afname ADHD-RS-IV symptoomscore.<sup>4</sup>**

	Guanfacine	atomoxetine	placebo
Aantal patiënten	114	112	111
Gemiddelde uitgangswaarde ADHD-RS-IV score (van max. 54)	43,1	43,7	43,2
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score ten opzichte van de uitgangswaarde	23,9	18,8	15,0
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score t.o.v. placebo (95% BI)	8,9 (5,9-11,9)	3,8 (0,7-6,8)	
Aantal responders (%)*	64,3	55,4	42,3
Absolute risicoreductie t.o.v. placebo (%) (95% BI)	21,9 (9,2-34,7)	13,0 (0,0-26,0)	
NNT	4,5	7,7	

\* aantal patiënten met > 30% afname in de ADHD-RS-IV totaalscore

In het tweede gerandomiseerde onderzoek uit 2015 werd guanfacine vergeleken met placebo.<sup>5</sup> De primaire uitkomstmaat was de verandering in symptoomscore op de ADHD-RS-IV rating scale. In het onderzoek werden jongeren van 13 tot 17 jaar met de

diagnose ADHD ingesloten. Zij werden verdeeld in een guanfacinegroep en een placebogroep. In 7 weken werd guanfacine (1 tot 7 mg) getitreerd naar de optimale dosering. Een afname van tenminste 30% op de ADHD-RS-IV totaalscore ten opzichte van de uitgangswaarde werd als klinisch relevant beschouwd. De dosis werd verhoogd tot deze afname werd bereikt, tenzij een hogere dosis werd verdragen en een verdere verbetering bereikt. Wanneer een afname van 30% niet werd bereikt werd de met 7 weken ingestelde dosis gecontinueerd. Daarna volgde een onderhoudsperiode van 6 weken en een afbouwperiode van 2 weken.

**Soort onderzoek:** gerandomiseerd dubbelblind en placebogecontroleerd fase III-onderzoek, uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra  
**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Shire (producent Intuniv®)  
**Belangenverstrengeling:** 7 van de 9 auteurs, onduidelijk voor 2 auteurs  
**Powerberekening:** om een verschil van 4 punten te kunnen vaststellen met een power van 85% werd berekend dat 310 deelnemers (155 per behandelmarm) nodig waren  
**Insluitingscriteria:** meisjes en jongens met leeftijd 13-17 jaar, ADHD-RS-IV score >32, een CGI-S score van minimaal 4 en een normale bloeddruk. Tijdens en een maand voor het onderzoek mocht geen gedragstherapie worden gestart. Eerder begonnen gedragstherapie mocht worden gecontinueerd, mits het tijdens het gehele onderzoek bleef plaatsvinden  
**Belangrijke uitsluitingscriteria:** psychiatrische en cardiovasculaire comorbiditeit en medicatie  
**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat'  
**Onderzoeksduur:** 7 weken dosisoptimalisatie gevolgd door 6 weken onderhoudsdosering. Daarna volgden 2 weken dosisvermindering en 1 week follow-up  
**Randomisatie:** via een 'interactive voice system' met stratificatie naar geslacht en gewicht  
**Aantal patiënten:** In totaal 312, waarvan 157 in de guanfacinegroep en 155 in de placebogroep. Uitval was 51 in de guanfacine groep en 52 in de placebo groep, waarvan respectievelijk 9 en 3 vanwege bijwerkingen. De meest genoemde reden was gebrek aan effectiviteit, respectievelijk bij 9 en 25 patiënten  
**Patiëntkenmerken:** Gemiddelde leeftijd was 14,5 jaar (guanfacine), 14,6 jaar (placebo), aantal jongens 64,7 %  
**Trialregistratienummer:** NCT01081132

De onderzoekspublicatie vermeldt geen exacte cijfers voor het verschil tussen guanfacine en placebo met betrekking tot de verandering in symptoomscore op de ADHD-RS-IV rating scale (de primaire uitkomstmaat). In het 'Assesment report' van het EMA staat dat in dit onderzoek de ADHD-RS-IV totaalscore was afgenomen in de guanfacine groep ten opzichte van placebo met 6,2 (3,7-8,7) punten (tabel 2).<sup>9</sup> In onderstaande tabel worden de cijfers uit het EMA-rapport weergegeven.

**Tabel 2. Resultaten afname ADHD-RS-IV symptoomscore.<sup>59</sup>**

	Guanfacine	placebo
Aantal patiënten	157	155
Gemiddelde uitgangswaarde ADHD-RS-IV score (van max. 54)	39,9	40,0
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score ten opzichte van de uitgangswaarde	25,7	19,5
Gemiddelde afname ADHD-RS-IV score t.o.v. placebo (95% BI)	6,2 (3,7-8,7)	
Aantal responders % *)	66,9	45,8
Absolute risicoreductie t.o.v. placebo % (95% BI)	21,1 (10,3-31,9)	
NNT	4,7	

\*) aantal patiënten met > 30% afname in de ADHD-RS-IV totaalscore

Het derde onderzoek was een gerandomiseerde onttrekkingsstudie uit 2016, waarin guanfacine werd vergeleken met placebo.<sup>6</sup> Deze onttrekkingsstudie onderzocht de langetermijnwerkzaamheid van guanfacine. In dit onderzoek werden kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar met een diagnose van ADHD ingesloten. In een 7 weken durende open-labelfase werd guanfacine getitreerd naar de optimale dosering. Daarna volgde een open onderhoudsperiode van 6 weken. Patiënten met een afname van 30% of meer (responders) werden ingesloten in een dubbelblinde onderhoudsperiode en gerandomiseerd naar een placebogroep of naar

een groep die guanfacine bleef gebruiken. In de placebogroep werd dosering van guanfacine afgebouwd. Het primaire eindpunt was 'falen van de behandeling'. Deze werd door de onderzoekers gedefinieerd als een toename van de ADHD-RS-IV score van tenminste 50%, een toename van 2 of meer punten op de CGI-S-score of terugtrekking uit het onderzoek om andere redenen.

**Soort onderzoek:** gerandomiseerde dubbelblind en placebogecontroleerde fase III-onttrekkingsstudie uitgevoerd in meerdere onderzoekscentra

**Financiering:** het onderzoek werd gesponsord door Shire (producent Intuniv®)

**Belangenverstrengeling:** 11 van de 11 auteurs

**Powerberekening:** om een significant verschil voor de primaire uitkomstmaat (treatment failure rate) te kunnen vaststellen met een power van 90% werd berekend dat 280 deelnemers (140 per behandelarm) nodig waren. Uitgaande van geschiktheid van 55% van de deelnemers voor inclusie, waren er 510 deelnemers nodig voor de dosistitratiefase

**Insluiscriteria:** meisjes en jongens (6-17 jaar) met een ADHD-RS-IV score >32, een CGI-S van minimaal 4 en een normale bloeddruk en een afname van 30% op de ADHD-RS-IV schaal aan het einde van de open onderhoudsperiode

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** psychiatrische en cardiovasculaire comorbiditeit, drugs en alcoholmisbruik. Het is niet bekend of gedragstherapie tijdens het onderzoek was toegestaan

**Analyse van de resultaten:** 'intention-to-treat', 'last observation carried forward'

**Onderzoeksduur:** 7 weken open label dosioptimalisatie, gevolgd door 6 weken open label onderhoudsdosering, 26 weken dubbelblinde dosisonttrekkingsperiode, 2 weken dosisafbouw en 1 week follow-up

**Randomisatie:** via een 'interactive voice system', stratificatie op land en leeftijdsklasse

**Aantal patiënten:** 316 patiënten in de onttrekingsstudie, 157 in de guanfacinegroep en 159 in de placebogroep. Uitval: 81 in de guanfacinegroep en 106 in de placebogroep, waarvan respectievelijk 3 en 2 door bijwerkingen. De meest gerapporteerde reden was gebrek aan effectiviteit (respectievelijk 13 en 20 patiënten)

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 10,7 jaar (guanfacine), 11 jaar (placebo), aantal jongens 74,3 %

**Trialregistratienummer:** NCT01081145, EUDRACT 2009-018161-12

In de guanfacinegroep kwam het eindpunt 'falen van de behandeling' voor bij 49,3%. In de placebogroep was dit 64,9% met een statistisch significant verschil van 15,6% (4,5-26,6) ten opzichte van guanfacine. De gemiddelde ADHD-RS-IV totaalscore was in de placebogroep significant meer toegenomen dan in de guanfacinegroep met een verschil van 6,24 (3,84-9,01) (tabel 3). De tijd tot falen van de behandeling was 56 dagen (44-97) voor placebo en 218 dagen (118-niet berekenbaar) voor guanfacine. Dit secundaire eindpunt is pas later in het onderzoek per amendement aan het protocol toegevoegd.

**Tabel 3. Resultaten toename ADHD-RS-IV symptoomscore.6**

	Guanfacine	placebo
Aantal patiënten	150	151
Falen van de behandeling %*	49,3	64,9
Absolute risicoreductie t.o.v. placebo % (95% BI)	15,6 (4,5-26,6)	
NNT	6,4	
Gemiddelde ADHD-RS-IV score (van max. 54) na 13 weken behandeling met guanfacine (uitgangswaarde)	12,3	13,0
Gemiddelde ADHD-RS-IV score (van max. 54) aan het einde van het onderzoek	20,3	27,0
Toename ADHD-RS-IV score placebo t.o.v. guanfacine (95% BI)	6,24 (3,84-9,01)	
Tijd tot 'falen van de behandeling' (dagen)	218 (118-niet berekenbaar)	56 (44-97)

\* 'treatment failure' = toename in de ADHD-RS-IV totale score van tenminste 50%

## Bijwerkingen

Volgens de productinformatie zijn de meest voorkomende bijwerkingen (> 1/10): slapeloosheid (40,6%), hoofdpijn (27,4%),

vermoeidheid (18,1%), pijn in de bovenbuik (12,0%) en sedatie (10,2%). Ernstige bijwerkingen volgens de productinformatie zijn: hypotensie (3,2%), gewichtstoename (2,9%), bradycardie (1,5%) en syncope (0,7%). De bijwerkingen slapeloosheid en sedatie komen in het begin voor en duren gewoonlijk 2 tot 3 weken. Vanwege het risico op hypotensie en bradycardie wordt aangeraden de dosering langzaam op te bouwen. Ook bij stoppen van de behandeling moet de dosering worden afgebouwd om hypertensie en een verhoogde hartslag te voorkomen.<sup>1</sup>

Er is een open label fase III-onderzoek gedaan naar de veiligheid van guanfacine, waarvan de resultaten recent zijn gepubliceerd.<sup>10</sup> In deze vervolgstudie van twee eerder besproken onderzoeken<sup>46</sup> werden patiënten gedurende 2 jaar met guanfacine behandeld. Het schema was 7 weken dosisoptimalisatie, gevolgd door 95 weken onderhoudsbehandeling en tenslotte 2 weken afbouw van de dosis. Het primaire eindpunt was veiligheid en verdraagbaarheid van guanfacine.

**Soort onderzoek:** gerandomiseerde open label extensiestudie

**Financiering:** gesponsord door Shire (producent Intuniv®)

**Belangenverstrengeling:** 6 van de 6 auteurs

**Insluitingscriteria:** om te worden ingesloten moesten de patiënten de eerdere onderzoeken hebben voltooid inclusief de follow-up

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** psychiatrische en cardiovasculaire comorbiditeit, drugs en alcoholmisbruik

**Analyse van de resultaten:** 'intention to treat'

**Onderzoeksduur:** 7 weken dosisoptimalisatie, daarna 95 weken onderhoudsdosering en tenslotte 2 weken dosisafbouw

**Aantal patiënten:** totaal 214 patiënten, 133 voltooiden de studie. Bijwerkingen waren voor 7 deelnemers reden van uitval en gebrek aan effectiviteit voor 19 deelnemers

**Patiëntkenmerken:** gemiddelde leeftijd 11,7 jaar, aantal jongens 73,8%

**Trialregistratienummer:** NCT01500694

177 (82,7%) patiënten meldden een bijwerking waarvoor behandeling nodig was. Bijwerkingen die bij meer dan 10% van de patiënten voorkwamen waren somnolentie (36,0%), hoofdpijn (28,5%), vermoeidheid (20,1%) en nasofaryngitis (11,7%). Bij 4,7% van de patiënten werden ernstige bijwerkingen geconstateerd en in 3,3% van de gevallen leidde dit tot stoppen van de medicatie. De 'sedatieve' bijwerkingen somnolentie, sedatie en hypersomnie piekten in week drie en namen daarna af. Er was een kleine afname in de bloeddruk: 0,6 mmHg systolisch en 0,2 mmHg diastolisch. De gevonden resultaten komen grotendeels overeen met de in de productinformatie opgenomen informatie.<sup>10</sup>

---

## Contra-indicaties, interacties, zwangerschap en borstvoeding

De G-Standaard van de KNMP geeft aan dat guanfacine een substraat is voor het enzym CYP3A4. Bij gelijktijdig gebruik van de CYP3A4-inductoren zoals carbamazepine, fenytoïne of rifampicine kan de werking van guanfacine afnemen. Bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol, is het risico op bijwerkingen verhoogd. Ook gebruik van grapefruitsap kan door remming van CYP3A4 het risico op bijwerkingen verhogen.<sup>3</sup>

Er is volgens de productinformatie zeer beperkte informatie over guanfacine bij zwangerschap en borstvoeding. Gebruik van guanfacine bij zwangerschap en borstvoeding wordt daarom ontraden.<sup>1</sup>

---

## Beschouwing

Guanfacine is in geen van de registratiestudies onderzocht in de juiste populatie. Het falen van de behandeling met centraal stimulerende middelen of het bestaan van een contra-indicatie voor het gebruik van deze geneesmiddelen was geen inclusiecriteria in de verschillende onderzoeken. Hoewel statistisch significant laten de onderzoeken daarnaast een beperkt effect zien ten opzichte van placebo. Ook blijkt ongeveer 50% van de patiënten bij wie initieel een voldoende effect was vastgesteld en die guanfacine langer dan een paar maanden gebruiken, te stoppen met het gebruik door gebrek aan effectiviteit. Dit is weliswaar minder dan bij placebo maar doet toch vermoeden dat de werkzaamheid van guanfacine in de loop van de tijd afneemt.

In het eerste onderzoek werd ook het met guanfacine vergelijkbare geneesmiddel atomoxetine meegenomen. Dit onderzoek werd echter niet opgezet om guanfacine met atomoxetine te vergelijken. In de overige fase III-onderzoeken werd niet met atomoxetine,

of andere bestaande behandelingen vergeleken. Ook is er geen vergelijkend onderzoek met het off label bij ADHD toegepaste clonidine, dat een met guanfacine vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft en een stuk goedkoper is dan guanfacine (tabel 4).

In het onderzoek naar de bijwerkingen bij chronisch gebruik werden patiënten ingesloten die eerder onderzoek naar de werkzaamheid volledig hadden afgerond. De patiënten die al eerder bijwerkingen ondervonden en daarom met de onderzoeken waren gestopt zijn niet meegenomen en dus is er mogelijk een onderschatting van het aantal daadwerkelijke bijwerkingen. Opvallend is de hoge frequentie aan bijwerkingen en het lage aantal uitvallers door bijwerkingen in de onderzoeken. Omdat vergelijkend onderzoek met bestaande behandelingen ontbreekt is niet in te schatten of de behandeling met guanfacine meer of minder bijwerkingen geeft.

**Tabel 4. Stof en merknamen**

Stofnaam	merknaam®	dosering (DDD)	kosten per 30 dagen (€)
guanfacine	Intuniv	3 mg	80,81
atomoxetine	Strattera	80 mg	110,64
methylfenidaat kortwerkend	merkloos	30 mg	4,20-8,13
	Ritalin	30 mg	10,89
methylfenidaat langwerkend	merkloos	30 mg	35,33
	Concerta Equasym	30 mg	31,18-47,35
	Kinecteen Medikinet	30 mg	
clonidine	merkloos	0,1 mg	9,60
	Dixarit	0,1 mg	7,20
dexamfetamine	Amfexa	15 mg	81,54

DDD: 'Defined Daily Dose'. Prijzen gebaseerd op de G-standaard van de KNMP van oktober 2018. Er is geen rekening gehouden met couvertafspraken tussen zorgverzekeraars en fabrikanten.

## Literatuurreferenties

1. Productinformatie Intuniv®. Via [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)
2. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport 16/13 Guanfacine (Intuniv®). Via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/07/18/gvs-advies-guanfacine-intuniv-bij-adhd>  
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2016/07/18/guanfacine-intuniv-bij-adhd>
3. Informatorium Medicamentorum. Den Haag: KNMP, 2018. Via: [KNMP Kennisbank](#).
4. 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(12):1861–72
5. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015;54(11):916–25.
6. Newcorn JH, Harpin V, Huss M, Lyne A, Sikirica V, Johnson M, et al. Extended-release guanfacine hydrochloride in 6–17-year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. *J of Child Psychol Psychiatry.* 2016;57(6):717–28.
7. Multidisciplinaire Richtlijn ADHD bij kinderen en jeugdigen. Utrecht: Trimbos-instituut, 2005. Via: <https://assets-sites.trimbos.nl/docs/b6db43c7-4c89-4b75-831f-8ffa0356a528.pdf>.
8. Stijntjes F, Hassink-Franke L, Kruisshoop A, Beeres MPJ, Eekhof H, Van Manen S, et al. NHG-Standaard ADHD bij

kinderen. Huisarts Wet 2014;57(11):584-94. Via: <https://www.nhg.org/?q=standaarden/volledig/nhg-standaard-adhd-bij-kinderen>.

9. EMA Assessment report Intuniv EMA/CHMP/534329/2015. Via: [www.ema.europa.eu/ema/](http://www.ema.europa.eu/ema/)
  10. Huss M, Dirks B, Gu J, Robertson B, Newcorn J, Ramos-Quiroga JA. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2018 Feb 13. doi: 10.1007/s00787-018-1113-4. [Epub ahead of print].
- 

## Gerelateerde artikelen

- [NSAID's bij kinderen](#)  
24-06-2018 | dr T.W. de Vries, dr H.J.E.M. Janssens
- [Obstipatie bij kinderen](#)  
01-04-2007 | dr D. Bijl, prof. dr M.A. Benninga
- [De behandeling van urineweginfecties bij kinderen](#)  
02-06-1972

Copyright © 2018 Gebu. Alle rechten voorbehouden. | <https://www.ge-bu.nl>