

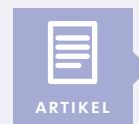
Effectiviteit van guanfacine bij comorbide stoornissen bij kinderen en jongeren met ADHD: systematische literatuurstudie

C. DE GROOF, W. DE LA MARCHE, M. DANCKAERTS

- ACHTERGROND** Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) is een veelvoorkomende kinder- en jeugdpsychiatrische aandoening. De meest voorkomende comorbide stoornissen zijn oppositioneel-opstandig gedrag, tics, autismespectrumstoornissen, angst en depressies. Stimulantia zijn de eerste medicamenteuze keuze. Recent kwam langwerkende guanfacine op de Belgische en Nederlandse markt.
- DOEL** Het effect van guanfacine op comorbide symptomen onderzoeken.
- METHODE** Systematische review in Medline- en Cochrane-databases naar gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van guanfacine op comorbide symptomen evalueren.
- RESULTATEN** Guanfacine bleek effect te hebben op symptomen van autisme en oppositioneel-opstandig gedrag en mogelijk op tics bij kinderen en jongeren met ADHD. Op angstklachten werd geen effect gezien. Het effect op depressieve klachten dient verder onderzocht te worden. Bijwerkingen van guanfacine bij comorbide stoornissen en bij zuivere ADHD waren vergelijkbaar.
- CONCLUSIE** Guanfacine is een optie in de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren met comorbide gedragsproblemen of autisme en mogelijk ook bij tics, omdat het ook effect heeft op de comorbide symptomen. Om een gegronde uitspraak te kunnen doen over een voorkeur voor een bepaald geneesmiddel bij ADHD met deze comorbide stoornissen is er direct vergelijkend onderzoek nodig.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)12, 845-853

TREFWOORDEN ADHD, comorbide stoornissen, guanfacine, kinder- en jeugdpsychiatrie, systematische literatuurstudie



ARTIKEL



Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) is een veelvoorkomende psychiatrische aandoening bij kinderen en jongeren, met 3-7% wereldwijde prevalentie (Catalá-López e.a. 2017). Comorbide aandoeningen zijn frequent (Hutchison e.a. 2016): 30-60% oppositioneel-opstandige stoornis (ODD) (Pringsheim e.a. 2015a; b; Hutchison e.a. 2016), ticstoornissen (TS) (20%), autismespectrumstoornis (ASS) (14-78%), angststoornissen (25%) en depressie (5x hogere prevalentie bij kinderen en jongeren

met ADHD ten opzichte van de algemene populatie) (Danckaerts & Westermann 2014).

Comorbide stoornissen en symptomen kunnen het dagelijks functioneren sterk bemoeilijken (Connor e.a. 2010; Findling e.a. 2014) en hebben een belangrijke impact op de prognose (Danckaerts & Westermann 2014). Daarom dient men rekening te houden met comorbide stoornissen en symptomen bij het opstellen van het globale behandelplan.

Behandeling

Stimulantia zijn, gezien hun grote effectiviteit en gunstig bijwerkingsprofiel, de eerste keuze voor medicamenteuze behandeling van ADHD (Catalá-López e.a. 2017). Voor 25-30% van de patiënten blijken ze echter onvoldoende effect of te veel bijwerkingen te hebben (Findling e.a. 2014). Wetenschappelijk onderbouwde alternatieven zijn atomoxetine en alfa-adrenoreceptoragonisten – clonidine en guanfacine (Catalá-López e.a. 2017).

Laatstgenoemde werken op de postsynaptische α_{2a} -adrenoreceptoren in de prefrontale cortex (PFC) en via modulatie van de input van de locus coeruleus naar de PFC (Sallee e.a. 2013). Voor clonidine werd een positief effect op ADHD-symptomen aangetoond (Rizzo & Martino 2015).

De toepassing is echter beperkt door bijwerkingen – uitgesproken hypotensie, bradycardie en sedatie – en een ongunstige farmacokinetiek – een korte halfwaardetijd (Huss e.a. 2016). Guanfacine (GUA) bindt selectief op α_{2a} -adrenoreceptoren in de PFC en stimuleert zo gericht de noradrenerge transmissie in de PFC, wat leidt tot therapeutische effecten op ADHD-symptomen en lichtere bijwerkingen in vergelijking met clonidine (Huss e.a. 2016; Strawn e.a. 2017; Politte e.a. 2018). De langwerkende vorm van guanfacine (GEXR) heeft een langere halfwaardetijd, waardoor een eenmalige inname per dag volstaat.

Therapeutische effecten op ADHD-symptomen en veiligheid van GUA en GEXR werden uitgebreid onderzocht. Huss e.a. (2016) concludeerden in hun meta-analyse dat de effectgrootte (Cohens d: 0,43-0,86) van GEXR-monotherapie op ADHD-symptomen lager is dan die van stimulantia (Cohens d: 0,8-1,5), maar vergelijkbaar met die van atomoxetine.

Bijwerkingen van guanfacine zijn doorgaans licht tot matig ernstig. Meest voorkomend zijn: somnolentie (50%), hoofdpijn, epigastrische klachten en vermoeidheid (10-25%). Minder frequente bijwerkingen zijn constipatie en lethargie (Floyed e.a. 2009; Connor e.a. 2010). Bijwerkingen komen doorgaans voor bij opstarten en ze verdwijnen ofwel spontaan, ofwel bij dosisverlaging (Floyed e.a. 2009; Connor e.a. 2010; Huss e.a. 2016).

Doel artikel

Met deze systematische review beogen wij te onderzoeken of er evidentie bestaat voor effecten van guanfacine (GUA en GEXR) op de symptomen van de meest voorkomende comorbide stoornissen. Met dit overzicht willen we bijdragen aan een meer wetenschappelijk onderbouwde keuze in de medicamenteuze behandeling van ADHD, om zo polyfarmacie te vermijden.

AUTEURS

CATHERINE DE GROOF, kinder- en jeugdpsychiater, Multiversum, Mortselsel.

WOUTER DE LA MARCHE, kinder- en jeugdpsychiater, OPZ Geel.

MARINA DANCKAERTS, hoogleraar Kinder- en jeugdpsychiatrie, UPC KU Leuven, en Center for Developmental Psychiatry, Dept. Neurosciences, KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Catherine De Groof, Deurnestraat 252, 2640 Mortselsel, België.

E-mail: catherine.de.groof@fracarita.org

Strijdige belangen: De la Marche meldde vergoedingen van Shire, Danckaerts meldde persoonlijke honoraria from Shire, en vergoedingen van Eunethydis.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-7-2019.

METHODE

De systematische review werd uitgevoerd volgens de PRISMA-P-richtlijnen (*preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols*; Moher e.a. 2015). We doorzochten MEDLINE (via PubMed) en Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) tot oktober 2018 en we screenen manueel de referentielijsten van de gevonden artikelen.

In- en exclusiecriteria werden vooraf opgesteld. Inclusiecriteria waren: 1. studieopzet: gerandomiseerde gecontroleerde trial (RCT); 2. studiepopulatie: kinderen en/of adolescenten; 3. aanwezigheid van één van de vijf comorbide stoornissen met ADHD; 4. studieresultaat: effect van guanfacine op comorbide symptomen. Exclusiecriteria waren: 1. andere onderzoeksopzet dan RCT; 2. niet-Engelstalige artikelen; 3. artikelen enkel gepubliceerd als aanvulling of als abstract; 4. artikelen waarbij het effect van guanfacine op comorbiditeit niet werd beschreven.

RESULTATEN

Data-extractie

De zoekopdracht leverde 596 artikelen op (het PRISMA-stroomdiagram met het selectieproces is bij de auteurs opvraagbaar).

Voor guanfacine bij comorbide angststoornis bij ADHD vonden we 70 artikelen; na exclusie bleef er 1 over. Voor guanfacine bij comorbide depressie vonden we 56 artike-

len, waarvan er na exclusie niet een overbleef. Voor guanfacine bij comorbide ASS vonden we 38 artikelen; na exclusie bleven er 3 over. Over guanfacine en comorbide gedragsstoornissen vonden we 23 artikelen; na exclusie resteerden er 4. Ten slotte vonden we over guanfacine bij comorbide TC/GDLT 52 artikelen, waarvan er 2 overbleven. In totaal vonden we 10 unieke relevante artikelen. Eén artikel (Politte e.a. 2018) kwam zowel bij de literatuurstudie naar comorbide ASS als bij die naar comorbide angststoornis voor. Er werden dus 9 unieke relevante artikelen gevonden. In de literatuurlijsten vonden we geen bijkomende artikelen.

Algemeen

Alle studies hanteerden een fixed-flexible titratieschema waarbij een adequate dosering volgens lichaamsgewicht en bijwerkingen beoogd werd. De gemiddelde dosis varieerde van 2,5 tot 3,3 mg per dag (TABEL 1).

De volgende bijwerkingen kwamen in alle studies frequenter voor bij de medicatiegroep dan bij de placebo-groep: somnolentie, hoofdpijn, hoge epigastrische pijn en vermoeidheid. In 58 gevallen (op een totaal van 1413) leidde dit tot het stopzetten van de deelname (TABEL 1). In meerdere studies concludeerde men dat de frequentie en het verloop van de bijwerkingen overeenkomen met de cijfers en het patroon zoals die bekend zijn voor guanfacine bij kinderen en jongeren met ADHD (Scahill e.a. 2001; Cummings e.a. 2002; Connor e.a. 2010; Scahill e.a. 2015; Murphy e.a. 2017; Strawn e.a. 2018).

Oppositioneel-opstandige stoornis

Vier studies behandelden het effect van GEXR versus placebo op ODD-symptomen bij kinderen en jongeren met ADHD (Sallee e.a. 2009; Connor e.a. 2010; Findling e.a. 2014; Young e.a. 2014) (TABEL 1). Young e.a. (2014) en Findling e.a. (2014) bestudeerden het verschil in effect van een ochtend- versus een avonddosis GEXR versus placebo, waarbij laatstgenoemden dit onderzochten in combinatie met een stimulantium. Sallee e.a. (2009), Connor e.a. (2010) en Young e.a. (2014) toonden een statistisch significante daling van ODD-symptomen bij GEXR-monotherapie. Er was geen verschil in effect tussen ochtend- versus avondinname (Young e.a. 2014).

In de studie van Sallee e.a. (2009) werden deelnemers blind gerandomiseerd over subgroepen die respectievelijk met 1, 2, 3 en 4 mg GEXR werden behandeld. Er was geen statistisch significant verschil in de symptoomscore tussen de verschillende subgroepen. Voor 3 en 4 mg gold de sterkste verbetering en bij het grootste aantal patiënten. Voor 1, 3 en 4 mg werd een significant effect van GEXR op de *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) aangetoond. Deze

studie toonde in de subgroep 13-17-jarigen (25% van de populatie) geen positief effect van GEXR op ODD-symptomen. Sallee e.a. (2009) verklaren dit door de te kleine subgroep om voldoende statistische kracht te hebben. Bovendien is met het fixed-flexible titratieschema de gemiddelde dosis per gewicht lager voor deze leeftijdsgroep.

GEXR toevoegen aan een stimulantium in een populatie met uitgesproken gedragsproblemen had een statistisch significant bijkomend positief effect op ODD- en ADHD-symptomen, ongeacht het inname-moment (Findling e.a. 2014). Een post-hocanalyse in een kleine subgroep met comorbide ODD-diagnose toonde geen significante verbetering. Evenwel heeft deze studie onvoldoende statistische kracht om dit te detecteren (Findling e.a. 2014).

Bijwerkingen waren zowel bij een ochtend- en avondinname, als bij mono- en combinatietherapie niet statistisch significant verschillend (Findling e.a. 2014; Young e.a. 2014).

Ticstoornis – syndroom van Gilles de la Tourette

Twee studies over ADHD met comorbide TS voldeden aan onze onderzoekscriteria (TABEL 1). Scahill e.a. (2001) toonden een significant effect van GUA op ADHD en tics bij ADHD en een comorbide TS en/of syndroom van Gilles de la Tourette. Murphy e.a. (2017) vonden echter geen verschil in effect tussen GEXR en placebo in de behandeling van tics bij jongeren met ADHD.

Autismespectrumstoornis

Drie artikelen (Handen e.a. 2008; Scahill e.a. 2015; Politte e.a. 2018) beschrijven het effect van GEXR bij kinderen met een diagnose ASS in combinatie met ADHD of ADHD-symptomen (TABEL 1). Het effect op kenmerken, geassocieerd aan ASS werd gemeten met de *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) (irritabiliteit, sociale terugtrekking, stereotypie, hyperactiviteit en ongepaste spraak), de *Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive scales-modified for autism spectrum disorder* (CY-BOCS-ASD) (repetitief gedrag) en de *Home situations questionnaire-modified for autism spectrum disorder* (HSQ-ASD) (sociale inflexibiliteit en mate van zelfbepalend gedrag). Handen e.a. (2008) toonden een statistisch significant verschil aan tussen de GUA- en placebo-groep op de CGI-I, maar niet op ASS-symptomen. Scahill e.a. (2015) vonden een statistisch significant verschil tussen GEXR en placebo op de CGI-I en op stereotypieën en ongepaste spraak. Politte e.a. (2018) vonden aanvullend een statistisch significant effect van GEXR op sociale inflexibiliteit en repetitief gedrag.

Angststoornis

Politte e.a. (2018) onderzochten het effect van GEXR op comorbide angstklachten bij kinderen en jongeren met

TABEL 1 Overzicht met beoordeling van relevantie, validiteit en studiekenmerken

Comorbiditeit 1e auteur	Relevantie			Domein	Determinant	Validiteit	
	Studiegrootte	Patiënten met ADHD (n)	Patiënten met comorbide stoornis			Studieopzet	Standaardisatie domein ADHD
Gedragsstoornissen							
Sallee 2009	324	324	18	a	a	a	a en b
Connor 2010	217	217	?	a, d	a	a	a en b
Findling 2014	274	274	274	a c (go) en d	GEXR + stim. Vs. Plc. + stim.	a	a en b
Young 2014	333	333	?	a	a	a	a en ADHD-RS \geq 28
TS-GDLT							
Scahill 2001	34	34 (2/3 stim. in voorgesch.	20 GDLT 12 TS	a c	b	a	a
Murphy 2017	34	12	34	c	a	a	n.v.t.
ASS							
Handen 2008	11	11	11	a of b c	b	a	a of b
Scahill 2015	62	62	62	b, c en comorbide angst	a	a	n.v.t.
Politte 2018	62	62	62	b, c en comorbide angst	a	a	n.v.t.
Angststoornis							
Politte 2018	62	62	62	b, c en comorbide angst	a	a	n.v.t.
Legenda							
				a: ADHD, alle subtypes b: ADHD-symptomen c: comorbide diagnose d: comorbide symptomen	a: GEXR vs. placebo b: GUA vs. placebo	a: RCT, dubbelblind	a: diagnose vlg DSM-IV; b: ADHD-symptomen (ADHD-RS \geq 24)

ABC: Aberrant Behavior Checklist; ADHD-RS: ADHD Rating Scale; BASC: Behavior Assessment System for Children; BRIEF: Behavioral Rating Inventory of Executive Function; CASI-Anxiety: Child and Adolescent Symptom Inventory, anxiety subscale; CGI-I: Clinical Global Impression improvement; CPRS-R:S: Conners' Parent Rating Scale Revised: Short Form; CPRS-R-L: Conners' Parent

Kenmerken

Standaardisatie domein comorbide stoornis Standaardisatie determinant Duur studie Uitval Leeftijdsgroep Gem. leeftijd Gem. dosis Instrumenten Resultaten

a	a (258)	9	>30% (19)	6-17	11 (3)	2,6	CPRS:R-S CGI-I	b a voor 13-17 j b voor 1-3-4 mg GEXR a voor 13-17 j
n.v.t.	a (138)	9	>20% (14)	6-12	9,4 (1,84)	2,9-3	CPRS:R-L	b (0,59)
b	a (179)	9	10-20% (1)	6-17	10,7	3,3	CPRS:R-L opp. subschaal	b (0,35-0,52)
n.v.t.	a (221)	8	< 10% (16)	6-12	9,1 (1,77)	2,9-3	CPRS:R-S	b (0,55-0,88)
b	a (17)	8	<10% (1)	7-14	10,4 (2)	2,5	YGTSS CGI-I	b
b	a (16)	8	<10% (1)	6-17	11,1 (3,1)	2,6	YGTSS, TSSR en PUTS CGI-I	a
b	a (11)	6	<20% (0)	5-9	7,25	2,9	CGI-I ABC	b (0,9) a (0,26-0,33)
b	a (30)	8	<10% (2)	5-14	8,5 (2,25)	3	ABC CGI-I	b (stereotypieën 0,41; ongepaste spraak 0,50)
b	a (30)	8	<10% (2)	5-14	8,5 (2,25)	3	HSQ-ASD CY-BOCS-ASD	b (sociale inflexibiliteit 1; repetitief gedrag 0,87)
b	a (30)	8	<10% (2)	5-14	8,5 (2,25)	3	CASI-anxiety	a (0,16)
a: diagnose vlg DSM-IV; b: diagnose niet gespecificeerd	a: fixed-flexible dosisoptimalisatie zonder bereiken adequate dosering	weken	aantal uitgevallen patiënten in medicatiegroep door bijwerkingen	jaar	jaar (SD)	mg/dag		a: niet statistisch significant; b: stat. significant (Cohens d effectgrootte)

Rating Scale: Revised-Long Form; CY-BOCS-ASD: Yale-Brown Obsessive-Compulsive scales – modified for Autism Spectrum Disorders; HSQ-ASD: Home Situations Questionnaire modified for Autism Spectrum Disorder; n.v.t.: niet van toepassing; PARS: Pediatric Anxiety Rating Scale; PUTS: Premonitory Urge for Tics Scale; SCARED: Screen for Child Anxiety Related Disorders; TSSR: Tic Symptom Self-Report; YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale

een relatief laag angstniveau en een comorbide diagnose ADHD en ASS (TABEL 1). Hoewel de angstscores tijdens de onderzoeksperiode daalden, was er voor de gehanteerde meetschalen geen statistisch significant verschil tussen GEXR en placebo.

Depressie

We konden geen studies vinden die voldeden aan de opgestelde inclusiecriteria.

DISCUSSIE

Oppositieel-opstandige stoornis

Op basis van het verrichte onderzoek kunnen we concluderen dat GEXR een significant effect heeft op ODD-symptomen bij kinderen en jongeren met ADHD en een comorbide ADHD-diagnose, zowel in mono- als in combinatietherapie en ongeacht innamemoment. Er lijkt een dosis-responsrelatie te bestaan. We kunnen geen uitspraak doen over het effect op ernstige ODD-symptomen. Op kenmerken van rigiditeit of stereotypieën bij comorbide ASS bij ADHD heeft GEXR een significant effect. Voor tics of angstsymptomen bij kinderen en jongeren met ADHD is de evidentie inconsistent en voor depressie ontbreekt deze geheel.

In de behandeling van ADHD met comorbide ODD heeft methylfenidaat een statistisch significant effect op ODD-symptomen. Op grond van hun vergelijkende meta-analyse stellen Pringsheim e.a. (2015a; b) dat stimulantia een gemiddeld tot groot effect (0,71-1,04) hebben op gedragsproblemen en agressie bij jeugd met ADHD, met of zonder ODD. Voor clonidine (0,27) en atomoxetine (0,33) vinden ze een klein en voor GEXR (0,43) een matig effect op ODD-symptomen bij jongeren met ADHD met al dan niet comorbide ODD. Voor risperidon blijkt een matig tot groot effect (0,72) op ADHD- en ODD-symptomen bij jongeren met een beneden gemiddelde intelligentie en een matig effect (0,60) bij normaalbegaafde jongeren.

Toch kunnen we deze effectgroottes niet vergelijken met die van de geïncludeerde studies aangezien er onder andere verschillende meetschalen gebruikt werden. Een stimulantium blijkt een terechte eerste keuze, tenzij er contra-indicaties zijn. Voor een gegronde uitspraak over een voorkeur voor GEXR versus andere niet-stimulantia zijn *head-to-head* studies nodig waarin deze rechtstreeks met elkaar vergeleken worden.

Ticstoornis – syndroom van Gilles de la Tourette

De eerstelijnsbehandeling bij TS zijn antipsychotica (Cohens d effectgrootte 0,58; Weisman e.a. 2013). Wegens een gunstiger bijwerkingenprofiel zijn atypische te verkiezen boven typische antipsychotica. Clonidine is, ondanks minder effectief dan antipsychotica, een veelgebruikt

alternatief voor behandeling van tics omdat het beter verdragen wordt en ook positief effect heeft op comorbide ADHD-klachten (Yang e.a. 2016). Het effect van clonidine op tics komt overeen met de verbetering in tics onder GUA in de studie van Scahill e.a. (2001).

Cummings e.a. (2002) bestudeerden het effect van GUA bij kinderen en jongeren met een TS, zonder een comorbide diagnose ADHD. Zij bevestigden het positieve significante effect van GUA op tics bij kinderen en jongeren met ADHD uit de studie van Scahill e.a. (2001) niet. Zij hadden weliswaar een kleinere studiepopulatie, een kortere studieduur en een lagere gemiddelde dagdosis verspreid over twee innamemomenten in plaats van drie.

Al met al blijft er behoefte aan kwaliteitsvolle studies met een grotere klinisch relevante studiepopulatie met ADHD en comorbide tics om meer gefundeerde uitspraken te doen over effecten van GEXR op tics bij deze populatie en de plaats ervan in het behandelalgoritme.

Autismespectrumstoornis

In vergelijking met een overeenkomstige populatie met zuivere ADHD is methylfenidaat bij een subpopulatie met ADHD en comorbide ASS minder effectief op ADHD-symptomen en geeft een grotere kans op bijwerkingen (Murray 2010). De verdraagbaarheid en het effect van GEXR op ADHD- en ASS-symptomen lijken voorzichtig beter in deze specifieke doelgroep (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network 2005). Bovendien is de CGI-I-verbetering vergelijkbaar met die van GEXR in een zuivere ADHD-studiepopulatie (Scahill e.a. 2015).

GEXR kan in deze populatie een waardig alternatief zijn wanneer methylfenidaat onvoldoende effect toont of niet goed verdragen wordt. Frequent gebruikte alternatieven voor stimulantia bij deze subpopulatie zijn atomoxetine en laaggedoseerde atypische antipsychotica. Het effect van atomoxetine (Cohens d effectgrootte 0,50) op ASS-symptomen is matig (Hutchison e.a. 2016). Het effect van atypische antipsychotica voor irritabiliteit en oppositieel gedrag bij ASS werd in verschillende studies op de ABC-irritabiliteitssubschaal aangetoond. Hierop werd voor GEXR geen statistisch significant effect aangetoond (Scahill e.a. 2015). We concluderen dat GEXR dus minder effectief lijkt dan atypische antipsychotica voor irritabiliteit, maar het heeft wel een mogelijk gunstig effect op zelfbepalend gedrag en rigiditeit, wat vaak een opstap is naar oppositieel gedrag. De mate van verbetering in repetitief gedrag onder GEXR komt overeen met die onder risperidon (Politte e.a. 2018). GEXR lijkt dus te verkiezen boven atomoxetine, maar er is direct vergelijkend onderzoek nodig om hierover een gegronde uitspraak te doen. De plaats ten opzichte van atypische antipsychotica dient klinisch afgewogen te worden.

Angststoornissen

Bij angststoornissen is er een excessieve noradrenalineafgifte waarbij door PFC-disfunctie een inadequate inhibitie van overspoelende emoties is (Arnsten 2010). Er is evidentie dat een verminderde noradrenerge postsynaptische activiteit in de amygdala angstresponsen vermindert (Soeter & Kindt 2015) en zo anxiolytisch werkt (Tanaka e.a. 2000). Dierstudies met guanfacine bevestigen deze hypothese. Dit resultaat werd herhaald in een open-labelpilotstudie bij kinderen en jongeren met PTSS (Huss e.a. 2016). Strawn e.a. (2017), die in een RCT het effect van GEXR op angstklachten bij kinderen en jongeren met een lichte angststoornis onderzochten, vonden geen significant effect. Hutchison e.a. (2016) vonden een positieve trend, maar geen significant effect van atomoxetine op angst bij jongeren met ADHD en een comorbide angststoornis. Er is vooralsnog geen evidentie om GUA of GEXR specifiek aan te bevelen voor de behandeling van ADHD met comorbide angst.

Depressie

Er is voorlopig geen onderzoek naar een effect van guanfacine op depressieve klachten bij ADHD. Meer nog: comorbide depressiviteit werd in alle artikelen als contra-indicatie gehanteerd. Recente meta-analyses naar effect en veiligheidsprofiel van guanfacine melden geen toename van depressieve symptomen en/of suïciderisico (Rizzo & Martino 2015; Catalá-López e.a. 2017).

Een neurobiologische hypothese voor mogelijke effecten van guanfacine op depressieve klachten is gebaseerd op de noradrenalineverhoging in de postsynaptische spleet onder impuls van guanfacine, wat het effect van serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) gedeeltelijk nabootst. Dierstudies van Mineur e.a. (2015; 2018) toonden een antidepressieve werking van guanfacine bij muizen aan. Hutchison e.a. (2016) vonden geen significant effect van atomoxetine op depressieve symptomen bij deze subpopulatie. Zij markeren eveneens dat het effect van atomoxetine slechts zeer beperkt onderzocht is in deze subpopulatie.

Beperkingen en verklaringen

Onze literatuurstudie leidde voor elke onderzochte comorbiditeit van ADHD slechts tot een klein aantal dubbelblinde RCT's. Gedragsproblemen werden in veel studies niet als exclusiecriteria opgenomen gezien de grote prevalentie bij kinderen en jongeren met ADHD, maar het effect van guanfacine op deze comorbide symptomen werd in de meeste studies niet geëvalueerd. In veel RCT's werden psychiatrische comorbide stoornissen wél uitgesloten. Opvallend was dat in geen enkele studie een effect op andere relevante uitkomstmaten zoals levenskwaliteit werd bestudeerd.

In de studies waarin geen of beperkte evidentie werd gevonden voor een significant effect van guanfacine op comorbide symptomen kan dit deels verklaard worden door inadequate dosering van guanfacine. De gemiddelde dagdosis bereikte in deze studies niet de geadviseerde adequate dosering (0,05-0,12 mg/kg/dag met een maximum 7 mg/dag, *Farmacotherapeutisch Kompas*). Om onbekende redenen werd de maximale dosis in alle studies gelimiteerd tot 4 mg per dag.

Een andere mogelijke verklaring is de studieopzet. De patiëntenpopulatie had vooral lichte klachten en was vaak klein. Alle RCT's waren van korte duur, waardoor we vooralsnog geen conclusies kunnen trekken over eventuele langetermijneffecten. Er werd slechts één cross-overstudie geïncludeerd. Studies waarin het effect van GEXR direct vergeleken wordt met dat van een ander werkzaam medicijn zijn nog niet uitgevoerd. Door het beperkte aantal studies en verschillende methodologische tekortkomingen, is het niet eenvoudig eenduidige conclusies te trekken.

Verder onderzoek met grotere studiepopulaties, inclusie van comorbide internaliserende problemen, gebruik van een hogere grenswaarde voor de ernst van de comorbide stoornis en een adequate dosering is nodig om het effect van GEXR op de comorbide stoornissen bij ADHD verder in beeld te brengen. Om een gegronde uitspraak te doen over de plaats van guanfacine naast atomoxetine bij ADHD en de verschillende comorbide stoornissen is er behoefte aan direct vergelijkende studies.

CONCLUSIE

We onderzochten in deze systematische review het bestaan van evidentie voor effecten van guanfacine op de kernsymptomen van de meest voorkomende comorbide stoornissen van ADHD. Zo trachtten we in de klinische praktijk bij te dragen aan wetenschappelijk onderbouwde keuzes in de medicamenteuze behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren met comorbide stoornissen om polyfarmacie te vermijden.

Op basis van het beperkte onderzoek tot op heden kunnen klinische aanbevelingen niet dwingend gemaakt worden, maar guanfacine kan een waardevol alternatief zijn bij de behandeling van ADHD bij kinderen en jongeren met comorbide gedragsproblemen of voor kenmerken van rigiditeit of stereotypieën bij comorbide autismespectrumstoornis. Voor tics of angstsymptomen bij kinderen en jongeren met ADHD is de evidentie inconsistent en voor depressie ontbreekt deze geheel. Een adequate dosering versterkt mogelijk het tot hiertoe aangetoonde effect van guanfacine op deze comorbide symptomen en stoornissen.

LITERATUUR

- Arnsten A. The use of alpha-2a adrenergic agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1595-605.
- Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One* 2017; 12: e0180355.
- Conners CK. *Conners' Rating Scales-Revised technical manual*. North Tonawanda: Multi-Health Systems; 2001.
- Connor DF, Findling RL, Kollins SH, Sallee F, Lopez FA, Lyme A, e.a. Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010; 24: 755-68.
- Cummings DD, Singer HS, Krieger M, Miller TL, Mahone EM. Neuropsychiatric effects of guanfacine in children with mild tourette syndrome: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 325-32.
- Danckaerts M, Westermann GMA. Aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitsstoornis. In: Verhulst FC, Verheij F, Danckaerts M, red. *Kinder- en jeugdpsychiatrie*. Assen: Van Gorcum; 2014. p. 225-54.
- Findling RL, McBurnett K, White C, Youcha S. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in the treatment of comorbid oppositional symptoms in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 245-52.
- Handen BL, Sahl R, Hardan AY. Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *J Dev Behav Pediatr* 2008; 29: 303-8.
- Hutchison SL, Ghuman JK, Ghuman HS, Karpov I, Schuster JM. Efficacy of atomoxetine in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in patients with common comorbidities in children, adolescents and adults: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2016; 6: 317-34.
- Huss M, Chen W, Ludolph AG. Guanfacine extended release: a new pharmacological treatment option in Europe. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 1-25.
- Mineur YS, Bentham MP, Zhou WL, Plantenga ME, McKee SA, Picciotto MR. Antidepressant-like effects of guanfacine and sex-specific differences in effects on c-fos immunoreactivity and paired-pulse ratio in male and female mice. *Psychopharmacol* 2015; 232: 3539-49.
- Mineur YS, Cahuzac EL, Mose TN, Bentham MP, Plantenga ME, Thompson DC. Interaction between noradrenergic and cholinergic signaling in amygdala regulates anxiety- and depression-related behaviors in mice. *Neuropsychopharmacol* 2018; 43: 2118-25.
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, e.a. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4: 1.
- Murphy TK, Fernandez TV, Coffey BJ, Rahman O, Gavaletz A, Hanks CE, e.a. Extended-release guanfacine does not show a large effect on tic severity in children with chronic tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 762-70.
- Murray MJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of autism spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 382-8.
- Politte LC, Scahill L, Figueroa J, McCracken JT, King B, McDougle CJ. A randomized, placebo-controlled trial of extended-release guanfacine in children with autism spectrum disorder and ADHD symptoms: an analysis of secondary outcome measures. *Neuropsychopharmacol* 2018; 27: 1772-8.
- Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 1: psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry* 2015a; 60: 42-51.
- Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2: antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry* 2015b; 60: 52-61.
- Rizzo R, Martino D. Guanfacine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 347-54.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1266-74.
- Sallee F, Connor DF, Newcorn JH. A review of the rationale and clinical utilization of a2-adrenoceptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity and related disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 308-19.
- Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 155-65.

- Scahill L, Chappell PB, Kim YS, Schultz RT, Katsovich L, Shepherd E, e.a. A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1067-74.
- Scahill L, McCracken JT, King BH, Rockhill C, Shah B, Politte L, e.a. Extended-release guanfacine for hyperactivity in children with autism spectrum disorder. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 1197-206.
- Strawn JR, Compton SN, Robertson B, Albano AM, Hamdani M, Rynn MA. Extended release guanfacine in pediatric anxiety disorders: a pilot, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 29-37.
- 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: 1162-71.
- Yang C, Hao Z, Zhu C, Guo Q, Mu D, Zhang L. Interventions for tic disorders: An overview of systematic reviews and meta analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 63: 239-55.
- Young J, Rugino T, Dammerman R, Lyne A, Newcorn JH. Efficacy of guanfacine extended release assessed during the morning, afternoon, and evening using a modified Conners' Parent Rating Scale-Revised: Short Form. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 435-41.

SUMMARY

Effectiveness of guanfacin on comorbid disorders in children and adolescents with ADHD: a systematic literature review

C. DE GROOF, W. DE LA MARCHE, M. DANCKAERTS

BACKGROUND Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a frequently occurring problem in child and adolescent psychiatry. Most prevalent comorbid disorders are oppositional defiant behavior, tics, autism spectrum disorder, anxiety and depression. Stimulants are the first pharmacological choice. Recently, long-acting guanfacin became available in Belgium and the Netherlands.

AIM To investigate the efficacy of guanfacin on comorbid symptoms in ADHD.

METHOD A systematic search in Medline and Cochrane databases for randomized controlled trials in which the effect of guanfacin on comorbid symptoms is evaluated.

RESULTS Guanfacin had an effect on autism symptoms, oppositional defiant symptoms and possibly on tics in children and adolescents with ADHD. On anxiety symptoms, no effect was reported. The effect on depression needs to be further investigated. The side effects of guanfacin are similar in comorbid disorders and pure ADHD.

CONCLUSION Guanfacin is a treatment option for ADHD in children and adolescents with comorbid autism or behavioural symptoms and possibly also tics, as it has a demonstrated effect on these comorbid features. Further research is necessary in order to decide on the preference for a particular medication in ADHD with these various comorbid disorders.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 61(2019)12, 845-853

KEY WORDS attention-deficit/hyperactivity disorder, child and adolescent psychiatry, comorbid disorders, guanfacin, systematic review