

Studienpanel zu ADHS Kombinationstherapien

Kombinationen mit Guanfacin und Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen · Stand 29. September 2026

Dieses Panel führt die gepostete Summary of Findings Tabelle mit der ergänzend bereitgestellten Studienübersicht zusammen. Es trennt direkte Kombinationsstudien, Sekundärberichte derselben RCT, Monotherapiestudien und indirekte Evidenz. Für Stimulans plus Guanfacin liegen mehrere kontrollierte Untersuchungen vor. Für Stimulans plus Atomoxetin ist die direkte Evidenz begrenzt; für Guanfacin plus Atomoxetin ist in den vorliegenden Materialien keine belastbare direkte RCT belegt.

Studien und Publikationen

Studie / Design	Vergleich und Population	Einordnung
Wilens et al. 2012 · RCT · N = 461	6–17 Jahre, Teilansprechen auf Stimulanz; GXR morgens oder abends + Stimulanz vs Placebo + Stimulanz	Primärbericht der randomisierten Studie.
Wilens et al. 2017 · Sekundärbericht	Morgen- und Abendbeurteilungen derselben GXR Studie	Keine zusätzliche unabhängige RCT; Publikationsüberschneidung mit 2012.
van Stralen 2020 · RCT · n = 50	6–12 Jahre; GXR + Stimulanz vs Placebo + Stimulanz	Klinikerurteil und Elternurteil zu Exekutivfunktionen.
McCracken et al. 2016 · RCT · N = 207	7–14 Jahre; Guanfacin, Dexmethylphenidat und Kombination	Eigenständiger direkter Vergleich; andere Population und Behandlungsfrage.
Carlson et al. 2007 · Pilotstudie · N = 25	Atomoxetin mit anschließender Methylphenidat oder Placebo Ergänzung	Kleine explorative Untersuchung; begrenzte Aussagekraft.
Hammerness/Wilens et al. 2009 · offen	Stimulanz + Atomoxetin	Kein verblindeter randomisierter Wirksamkeitsnachweis im vorliegenden Material.
Findling et al. 2014 · Sekundäranalyse	GXR + Stimulans vs Placebo + Stimulans; oppositionelle Symptome	Derselbe N=461 Datensatz wie Wilens 2012, keine neue RCT.
Young et al. 2014 · Monotherapie	GXR morgens oder abends vs Placebo; Tageszeitbewertungen	Keine Stimulans-Kombination; nicht in die direkte Add-on Evidenz zählen.
Treuer et al. 2013 · systematischer Review	Stimulans + Atomoxetin; Studien bis März 2012	Nur eine prospektive RCT unter den berücksichtigten Studien; Review ist keine eigene RCT.
Sikirica et al. 2013 · indirekter Vergleich	GXR vs Atomoxetin anhand separater Studien	Monotherapie-Vergleich; Kombinationsstudien waren ausgeschlossen.

Endpunkte der geposteten SoF Tabelle

Alle Zahlen unten sind berichtete adjustierte Mittelwertdifferenzen (LS Mean) mit Konfidenzintervall. Negative Werte begünstigen die Kombination. Mehrere Endpunkte und Dosierungszeitpunkte innerhalb einer Studie sind keine zusätzlichen RCTs.

Kategorie	Berichtete Ergebnisse	Studienbasis
ADHS Symptome · Eltern	Wilens 2017: morgens –1,7 und –2,6; abends –2,4 und –3,0 (CGI-P). BSFQ morgens –5,1 und –4,7; KI nicht angegeben.	1 RCT · 6 Endpunkte · Evidenzsicherheit laut Vorlage hoch
ADHS Symptome · Klinik	van Stralen: ADHS-RS-IV –6,9 (–9,8 bis –4,0).	1 RCT · 1 Endpunkt
Klinischer Gesamteindruck	van Stralen: CGI-S –0,90 (–1,4 bis –0,40); CGI-I –0,70 (–1,2 bis –0,30).	1 RCT · 2 Endpunkte
Exekutivfunktionen · Eltern	van Stralen: BRIEF-P GEC –3,0 (–5,9 bis –0,20); MI –2,3 (–5,0 bis –0,30 laut Vorlage).	1 RCT · 2 Endpunkte
Verhaltensregulation · Eltern	van Stralen: BRI –3,7 (–7,1 bis –0,40).	1 RCT · 1 Endpunkt
Verhalten · Selbsturteil	Wilens 2017: –0,20 (–0,80 bis 0,30); –0,50 (–1,1 bis 0,10).	1 RCT · 2 Endpunkte; beide KI umfassen 0
Gefühle · Selbsturteil	Wilens 2017: –0,50 (–1,0 bis 0,10); –0,30 (–0,90 bis 0,20).	1 RCT · 2 Endpunkte; beide KI umfassen 0

Einordnung und offene Prüfungen

Die Angabe „1 RCT“ je Kategorie ist für die jeweils in der geposteten Tabelle ausgewählten Endpunkte plausibel. Sie darf nicht als Aussage verstanden werden, dass insgesamt nur eine Studie zu GXR plus Stimulanz existiert. Wilens 2012, van Stralen 2020 und McCracken 2016 sind eigenständige randomisierte Populationen; Wilens 2017 gehört zum 2012er Datensatz. Weitere Sekundäranalysen dieser Studie dürfen ebenfalls nicht erneut gezählt werden.

Für Guanfacin + Atomoxetin nennt das ergänzende Material keine große direkte RCT. Die Studien zu Stimulanz + Atomoxetin und Guanfacin + Atomoxetin gehören nicht in eine gemeinsame gepoolte Effektgröße mit GXR + Stimulanz. Die pauschale Einstufung „hoch“ aus der Vorlage ist nur für die dort bezeichnete Kategorie dokumentiert und wurde hier nicht neu bewertet.

Was mit Prüfbedarf gemeint ist

Konfidenzintervalle und Zahlenprüfung. Ein Konfidenzintervall (KI) beschreibt die statistische Unsicherheit einer geschätzten Gruppendifferenz. Beim Metakognitionsindex steht in der geposteten Tabelle eine Differenz von -2,3 mit KI -5,0 bis -0,30. Der Punktschätzer liegt innerhalb des Intervalls und das gesamte Intervall unter null; daraus folgt kein offensichtlicher Widerspruch. Die Zahlen sollten dennoch mit dem Originalbericht abgeglichen werden, bevor man sie übernimmt, weil der Schätzer nicht ungefähr in der Mitte der angegebenen Grenzen liegt. Das allein beweist keinen Fehler. Für die beiden BSFQ Werte -5,1 und -4,7 wurde in der Vorlage kein KI angegeben. Damit lässt sich aus dieser Tabelle die Genauigkeit der Schätzung nicht beurteilen; ein KI darf nicht aus dem p Wert erraten werden.

Warum 303 und 305 keine zwei Studien sind. Wilens und Mitarbeitende randomisierten insgesamt 461 Kinder und Jugendliche in drei Gruppen: GXR morgens, GXR abends oder Placebo, jeweils zusätzlich zum Stimulans. Die Angaben n = 303 und n = 305 beziehen sich auf die jeweiligen Vergleiche einer GXR Gruppe mit der Placebogruppe beziehungsweise deren auswertbare Daten. Die Placebogruppe wird dabei in beiden Vergleichen verwendet. Es sind daher zwei Vergleiche innerhalb derselben RCT, nicht zwei unabhängige RCTs. Auch die Publikationen von 2012 und 2017 dürfen für diese Studienpopulation nicht doppelt gezählt werden.

Einschlusskriterien für eine neue SoF Tabelle. Vor einer vollständigen Aktualisierung muss feststehen, welche Kinder und Jugendlichen eingeschlossen werden (etwa Alter, ADHS Diagnose und bisheriges Ansprechen), welche Zusatzbehandlung und welche Vergleichsgruppe zulässig sind (Guanfacin plus Stimulans gegenüber Stimulans plus Placebo oder auch direkte Vergleiche mit Monotherapien) und welche Endpunkte mit welchen Messzeitpunkten und Beurteilenden zählen. Erst danach lässt sich entscheiden, ob beispielsweise McCracken 2016 zur konkreten Fragestellung passt, welche Ergebnisse aus mehrfachen Berichten derselben Studie übernommen werden und wie viele unabhängige RCTs jede Endpunktkategorie tatsächlich stützen.

Ergänzte Evidenz nach Kombination

Die folgenden Aussagen ergänzen die detaillierten Endpunkte oben. Die Evidenzstufen sind eine beschreibende Einordnung nach Design und Umfang; eine formale GRADE Bewertung wurde nicht neu durchgeführt.

Kombination	Direkte Daten	Was sich ableiten lässt
Stimulans + Guanfacin XR	Wilens 2012 (N=461), van Stralen 2020 (n=50), McCracken 2016 (N=207). Wilens 2017 und Findling 2014 sind zusätzliche Berichte zum Wilens Datensatz.	Zusatznutzen für ADHS Symptome in kontrollierten Studien. Designs und Vergleiche unterscheiden sich; McCracken vergleicht Kombination mit Monotherapien.
Stimulans + Atomoxetin	Carlson 2007: randomisierter Pilotversuch (N=25), kein belegter zusätzlicher Wirksamkeitserfolg in der kurzen Augmentationsphase. Wilens/Hammerness 2009: offene Untersuchung derselben Atomoxetin Teilresponderpopulation.	Kleine, heterogene Datenbasis. Offene Verbesserungen belegen keinen kausalen Zusatznutzen; Treuer 2013 fand nur eine prospektive RCT.
Guanfacin + Atomoxetin	In der eingereichten Übersicht keine belastbare direkte kontrollierte Studie identifiziert. Sikirica 2013 verglich getrennte Monotherapie-Studien indirekt.	Weder ein indirekter Vergleich noch Studien der einzelnen Wirkstoffe belegen Wirksamkeit oder Sicherheit ihrer gemeinsamen Gabe.

Weitere Ergebnisse und Sicherheitsaspekte

Wilens 2012: In einer neunwöchigen Studie mit teilweisem Ansprechen auf ein stabiles lang wirksames Stimulans verbesserten sowohl morgendliches als auch abendliches zusätzliches GXR die ADHS-RS-IV Werte gegenüber Placebo. Die Analyse oppositioneller Symptome von Findling et al. berichtet ebenfalls Vorteile (placeboadjustierte LS Differenz -2,4 morgens und -2,2 abends in der Gesamtpopulation), verwendet aber denselben Datensatz. McCracken 2016 zeigte in einem achtwöchigen dreiarmligen Vergleich Vorteile der Kombination gegenüber den Monotherapien bei einigen klinischen Maßen. Diese Ergebnisse beantworten nicht exakt dieselbe Frage wie die Add-on Studie bei Stimulanzien-Teilresponse.

Bei Atomoxetin plus Methylphenidat untersuchte Carlson 2007 eine kleine randomisierte Pilotphase; ein klarer zusätzlicher Wirksamkeitsvorteil durch Methylphenidat wurde nicht gezeigt. Die offene Untersuchung von Wilens/Hammerness 2009 berichtete Symptomverbesserungen nach Zugabe von OROS-Methylphenidat, zugleich häufiger Appetitverlust, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit. Die fehlende Kontrollgruppe begrenzt die Kausalaussage. Sicherheitsbeobachtungen aus kurzen Studien schließen seltene oder längerfristige Risiken nicht aus.

In der klinischen Anwendung sind bei Guanfacin insbesondere Blutdruck, Puls und Sedierung/Fatigue zu beachten; bei Kombinationen mit Atomoxetin oder Stimulanzien zusätzlich Appetit, Schlaf und Stimmung. Diese praktische Einordnung ist keine individuelle Therapieempfehlung. Die in der Anlage genannten Einsatzgründe für Guanfacin plus Atomoxetin (etwa Tics, Angst, emotionale Dysregulation oder Stimulanzienunverträglichkeit) sind klinische Erwägungen, keine durch direkte Kombinations-RCTs bestätigten Indikationen.

Welche Quellen nicht als Kombinationsstudien zählen

Young et al. 2014 untersuchten GXR als Monotherapie zu unterschiedlichen Tageszeiten. Sikirica et al. 2013 verwendeten eine matchingadjustierte indirekte Gegenüberstellung von GXR und Atomoxetin als Einzeltherapien; die Arbeit schloss Kombinationsstudien ausdrücklich aus. Huss et al. 2018, Sallee et al. 2009 und Pliszka 2007 liefern Hintergrund zu Guanfacin beziehungsweise $\alpha 2A$ Agonisten, aber keinen direkten Test von Guanfacin plus Atomoxetin. Die in der Anlage erwähnte Kasuistik betrifft Clonidin und kann nicht als Guanfacin plus Atomoxetin Studie gelten. Leitlinien und Positionspapiere ordnen die Praxis ein, ersetzen aber keine Primärstudie.

Korrekturen gegenüber der eingereichten Übersicht

Angabe in der Anlage	Präzisierung für dieses Panel
Findling 2014 als eigenständige Studie; Titel zu Tageszeitmessungen zugeordnet	Die oppositionelle Add-on Analyse ist Findling et al. 2014 und nutzt den Wilens 2012 Datensatz. Die Tageszeit Monotherapiestudie ist Young et al. 2014.
van Stralen 2020: 24(11), 1512–1521; DOI 10.1177/1087054716685842	Der zur SoF Tabelle passende Artikel ist J Atten Disord 24(2):318–325; DOI 10.1177/1087054717751197.
Treuer 2013: Atten Defic Hyperact Disord 5:223–230	Die angegebene Review erschien in J Child Adolesc Psychopharmacol 23(3):179–193; DOI 10.1089/cap.2012.0093.
Sikirica 2013: Clinical Therapeutics 35:1736–1747	Der passende MAIC Artikel erschien in CNS Drugs 27:943–953; DOI 10.1007/s40263-013-0102-x.

Quellen und Datengrundlage

- Gepostete SoF Tabelle zu Wilens et al. 2017 und van Stralen 2020, einschließlich Endpunktzahlen und Effektschätzern.
- Wilens TE et al. A controlled trial of extended-release guanfacine and psychostimulants for ADHD. JAACAP 2012;51:74–85.e2. PMID 22176941.
- Wilens TE et al. Morning and Evening Effects of Guanfacine Extended Release Adjunctive to Psychostimulants. J Atten Disord 2017;21:110–119. PMID 24071772.
- McCracken JT et al. Combined Stimulant and Guanfacine Administration in ADHD. JAACAP 2016;55:657–666.e1. PMID 27453079.
- van Stralen JPM. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants on Executive Function and ADHD. J Atten Disord 2020;24:318–325.
- Carlson GA et al. A pilot study for augmenting atomoxetine with methylphenidate. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2007;1:10. PMID 17897473.

Weitere Primär- und Sekundärquellen aus der eingereichten Studienübersicht und dem Quellenabgleich:

- Findling RL et al. Guanfacine extended release adjunctive to a psychostimulant in comorbid oppositional symptoms. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014. PMID 24945085. Sekundäranalyse von Wilens 2012.
- Young J et al. Efficacy of guanfacine extended release assessed during morning, afternoon, and evening. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014;24:435–441. DOI 10.1089/cap.2013.0134. Monotherapie.
- Wilens TE et al. An open study of adjunct OROS-methylphenidate in atomoxetine partial responders: efficacy. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2009; Hammerness P et al. Teil II, Tolerabilität. DOI 10.1089/cap.2008.0126. Berichte einer offenen Untersuchung.
- Treuer T et al. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2013;23:179–193. DOI 10.1089/cap.2012.0093.

- Sikirica V et al. Comparative efficacy of guanfacine extended release versus atomoxetine. *CNS Drugs*. 2013;27:943–953. DOI 10.1007/s40263-013-0102-x.
- Canadian Paediatric Society. ADHD in children and youth: Part 2—Treatment. *Paediatr Child Health*. 2018;23:462–472. DOI 10.1093/pch/pxy113.
- Eingereichte Übersicht Studien Doppelverordnung Stimulanzien und Guanfacin bzw. Atomoxetin.docx. Klinische Hypothesen und weitere Literaturhinweise wurden als solche gekennzeichnet.