

Nieuw schema voor tweemaal-daagse dosering van posaconazolprofylaxe bij kinderen met chronische granulomateuze ziekte resulteert in adequate blootstelling

M.E.B. Welzen ^{a*}, R.J.M. Brüggemann ^{ab}, J.M. van den Berg ^c, H.W. Voogt ^d, J.H. Gilissen ^e, D. Pajkrt ^c, N. Klein ^f, D.M. Burger ^{ab} en A. Warris ^{be}

^a Apotheek, UMC St Radboud Nijmegen.

^b Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), UMC St Radboud Nijmegen.

^c Kinderhematologie, -immunologie en infectieziekten, Emma Kinderziekenhuis, AMC, Amsterdam.

^d Regionaal Research Cluster, AMC, Amsterdam.

^e Kinderinfectieziekten en -immunologie, UMC St Radboud Nijmegen.

^f UCL Institute of Child Health, London, Verenigd Koninkrijk.

* Correspondentie: m.welzen@akf.umcn.nl.

KERNPUNTEN

- Patiënten met chronische granulomateuze ziekte (CGD) ondervinden doorbraak-schimmelinfecties tijdens itraconazolprofylaxe.
- Posaconazol zou een alternatief kunnen zijn voor antimycotische profylaxe bij CGD-patiënten, maar er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik hiervan bij kinderen.
- Een nieuw schema voor tweemaal-daagse dosering van posaconazolprofylaxe is toegepast in een populatie van 12 kinderen met CGD.
- Adequate blootstelling is vastgesteld op basis van dalspiegels posaconazol.

Inleiding

Chronische granulomateuze ziekte (CGD) is een zeldzame primaire immuundeficiëntie die wordt gekenmerkt door afwezigheid of disfunctie van NADPH-oxidase-subeenheden in fagocytair cellen [1]. Zonder profylaxe met antibiotica en/of interferon gamma hebben patiënten met CGD ongeveer één keer per jaar een ernstige infectie met katalase-positieve bacteriën en/of schimmels. Profylaxe met antibiotica en interferon gamma verlaagt de incidentie van ernstige bacteriële infecties [2]. Invasieve schimmelinfecties blijven echter een probleem, met een incidentie van ongeveer 1 infectie per 10 patiënten per jaar [2]. Momenteel is itraconazol de eerste keus voor profylactische behandeling van kinderen met CGD [1]. Er worden echter doorbraakinfecties gezien tijdens itraconazolprofylaxe [3]. Hierdoor ontstaat de vraag naar een geneesmiddel met een breder antimycotisch spectrum. Posaconazol (Noxafil) zou een alternatief kunnen zijn. Omdat posaconazol gemetaboliseerd wordt door fase-II-glucuronidering zal het minder onderhevig zijn aan geneesmiddeleninteracties. Posaconazol zorgt wel voor inhibitie van cytochroom P450 3A4, maar inhibeert geen andere CYP-enzymen. Daarnaast is posaconazol in vitro een substraat voor de effluxpomp P-glycoproteïne [4, 5].

ABSTRACT

A novel twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease results in adequate exposure

OBJECTIVE

To determine if a twice daily dosing regimen for posaconazole as prophylactic treatment in children with chronic granulomatous disease (CGD), results in adequate posaconazole exposure; and to determine the tolerability of posaconazole in children with CGD.

DESIGN

Open-label, non-randomised, non-controlled, multi-centre, phase II, dose-finding trial.

METHODS

The trial was conducted in CGD patients aged 2-16 years receiving posaconazole oral suspension 40 mg/mL according to an allometric dosing algorithm: 10-14 kg: 120 mg; 15-19 kg: 160 mg; 20-24 kg: 200 mg; 25-29 kg: 220 mg; 30-34 kg: 260 mg; 35-39 kg: 280 mg; ≥40 kg: 300 mg, all doses were given twice daily with a meal. Blood samples were drawn at days 10, 20 and 30; a posaconazole C_{trough} of 0.5 mg/L was pursued for adequate prophylaxis. Posaconazole dose was doubled if C_{trough} was < 0.5 mg/L and halved if C_{trough} was > 3.0 mg/L.

RESULTS

12 patients were included (9 boys). Median age was 10.6 years (range 3.5-15.6) and median body weight was 32 kg (range 15-72). The median posaconazole C_{trough} on days 10, 20 and 30 were 1.80 mg/L (IQR 1.23-2.10), 1.80 mg/L (IQR 1.55-2.45) and 1.60 (IQR 1.20-1.90) mg/L, respectively. One C_{trough} was > 3.0 mg/L (patient 11, day 20), and posaconazole dose was adjusted (50% decrease). One child had a subtherapeutic C_{trough} at day 30. This was most likely related to non-adherence, since previous trough levels were adequate. No serious adverse events and breakthrough fungal infections were observed. All children receiving once daily itraconazole prior to the study (n = 5) continued with twice daily posaconazole after the trial, mainly due to the better taste of posaconazole.

CONCLUSION

This novel twice daily dosing algorithm for prophylaxis with posaconazole appeared to be adequate for children with CGD.

Welzen MEB, Brüggemann RJM, van den Berg JM, Voogt HW, Gilissen JH, Pajkrt D, Klein N, Burger DM, Warris A. Nieuw schema voor tweemaal-daagse dosering van posaconazolprofylaxe bij kinderen met chronische granulomateuze ziekte resulteert in adequate blootstelling. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:a1141.

Dit artikel is gebaseerd op: Welzen MEB, Brüggemann RJM, van den Berg JM, Voogt HW, Gilissen JH, Pajkrt D, Klein N, Burger DM, Warris A. A twice daily posaconazole dosing algorithm for children with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):794-7.

Behandeling met posaconazol bij kinderen is beschreven in de literatuur, maar is nog steeds een *off label*-toepassing [5]. Uit onderzoek van Krishna e.a. bij patiënten tussen 8 en 18 jaar is gebleken dat posaconazol ook bij kinderen veilig gebruikt kan worden en goed wordt verdragen [6]. Gegevens van een recente *multicentre survey* geven aan dat posaconazol veilig en effectief toegepast kan worden in de *salvage*-behandeling van immuun-gecompromitteerde kinderen (leeftijd 3-17 jaar) met een invasieve schimmelinfectie [7]. In een onderzoek bij CGD-patiënten (leeftijd 9-36 jaar) die een *salvage*-behandeling met posaconazol kregen voor een invasieve schimmelinfectie, lieten 7 van de 8 patiënten een complete respons zien [8]. Tot op heden zijn er echter geen gegevens beschikbaar over gebruik van posaconazol bij kinderen met CGD jonger dan 9 jaar, en adviezen over profylactische doseringen ontbreken.

Met de kans op doorbraakinfecties bij CGD-patiënten tijdens itraconazolprofylaxe is er een goede reden om gebruik van posaconazol in deze jonge populatie verder te onderzoeken. Het doel van dit onderzoek is te bepalen of een vooraf vastgesteld schema voor tweemaal-daagse dosering van posaconazolprofylaxe leidt tot een adequate blootstelling en of kinderen met CGD posaconazol goed verdragen.

Methoden

Voor dit *open label*, multicentrisch, *dose-finding* fase-II-onderzoek was het streven om 20 patiënten tussen 2 en 16 jaar te includeren na het verkrijgen van *informed consent* van ouders en patiënten ouder dan 12 jaar, om uiteindelijk 16 patiënten te kunnen evalueren. Exclusiecriteria waren onder andere verdenking op een invasieve schimmelinfectie, overgevoeligheid voor posaconazol, abnormale bloedtestwaarden of te verwachten geneesmiddelen-interacties. Het onderzoek is goedgekeurd door de Commissie Mensgebonden Onderzoek regio Arnhem-Nijmegen en door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het AMC Amsterdam. Bij aanvang van het onderzoek werd eventuele profylaxe met itraconazol gestopt. Gedurende 30 dagen gebruikten patiënten posaconazol orale suspensie 40 mg/mL op basis van een allometrisch doseringsalgoritme [9]: 10-14 kg: 120 mg; 15-19 kg: 160 mg; 20-24 kg: 200 mg; 25-29 kg: 220 mg; 30-34 kg: 260 mg; 35-39 kg: 280 mg; ≥ 40 kg: 300 mg. Ze werden geïnstrueerd om deze dosis tweemaal daags tegelijk met de ochtend- en avond-maaltijd in te nemen en inname te registreren in een dagboek. Op dag 10, 20 en 30 werd de dalspiegel posaconazol bepaald. Indien de dalspiegel lager was dan 0,5 mg/L, werd de dosering verdubbeld, werd therapietrouw besproken en werd het advies om posaconazol met voedsel in te nemen herhaald. Bij een spiegel hoger dan 3,0 mg/L werd de dosering gehalveerd. De plasma-concentraties posaconazol zijn bepaald met een gevalideerde HPLC-fluorescentiemethode op het laboratorium van de Apotheek van het UMC St Radboud, deelnemer aan het KKG-programma voor azolen [10]. Patiënten hadden de mogelijkheid posaconazol na afloop van het onderzoek te continueren.

Een *repeated measures analysis of variance* (ANOVA) is gebruikt om de gemiddelde dalspiegels posaconazol op dag 10, 20 en 30 te vergelijken. De Mann-Whitney-toets werd toegepast om de mediane dalspiegel op dag 10 te vergelijken voor patiënten met en

zonder antimycotische profylaxe voorafgaand aan het onderzoek. Hiervoor is SPSS (versie 16.01) gebruikt.

Resultaten

Aan dit onderzoek namen 12 patiënten (9 jongens) deel. De patiëntkarakteristieken zijn beschreven in tabel 1, evenals de dalspiegels posaconazol op dag 10, 20 en 30.

De mediane leeftijd was 10,6 jaar (spreiding: 3,5-15,6) en het mediane lichaamsgewicht 32 kg (spreiding: 15-72). Er was een statistisch significant verschil tussen de gemiddelde dalspiegels posaconazol op dag 10, 20 en 30 (*repeated measures* ANOVA, $P < 0,001$). Post-hoc-analyse liet zien dat de gemiddelde dalspiegel posaconazol op dag 30 significant lager was dan op dag 10 en op dag 20 ($P = 0,002$ en $0,004$, respectievelijk). Een dalspiegel was hoger dan 3,0 mg/L (patiënt 11 op dag 20) en gaf aanleiding om de dosering te halveren. Op dag 30 was de spiegel 2,6 mg/L. Patiënt 7 had op dag 30 een dalspiegel $< 0,5$ mg/L. Van patiënt 10 zijn alleen gegevens beschikbaar van dag 10, omdat geen toestemming werd verkregen voor meerdere bloedafnames. De mediane dalspiegel op dag 10 verschilde niet statistisch significant (Mann-Whitney-toets, $P = 0,432$) tussen patiënten zonder antimycotische profylaxe voorafgaand aan het onderzoek en patiënten die voordien itraconazolprofylaxe kregen (1,50 en 1,90 mg/L, respectievelijk).

Ernstige bijwerkingen werden niet waargenomen. 4 patiënten ondervonden bijwerkingen die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd waren aan posaconazol: huiduitslag ($n = 2$), buikpijn ($n = 2$), hoofdpijn ($n = 1$), misselijkheid ($n = 1$) en braken ($n = 1$). Op basis van de biochemische en hematologische parameters werden verhoogde waarden van alkalisch fosfatase (graad 1) en aspartaat-aminotransferase (graad 1) vastgesteld, een verlaagd albumine-gehalte (graad 2) en een verhoogd aantal witte bloedcellen. Doorbraak-schimmelinfecties werden niet gezien tijdens het onderzoek. Alle kinderen die voorafgaand aan het onderzoek éénmaal daags profylactisch itraconazol-drink gebruikten ($n = 5$), kozen ervoor na het onderzoek tweemaal daags posaconazol te continueren.

Beschouwing en conclusie

Dit onderzoek laat zien dat de gekozen allometrische benadering geschikt is om een doseerschema vast te stellen voor toepassing van posaconazolprofylaxe bij kinderen met CGD, ongeacht de leeftijd. Posaconazol werd goed verdragen. De kinderen die voorafgaand aan het onderzoek itraconazol gebruikten ($n = 5$), kozen er bovendien voor na het onderzoek posaconazol te continueren, vooral vanwege de betere smaak van posaconazol en een verbeterde eetlust. Patiënt 7 had een subtherapeutische dalspiegel op dag 30. Dit kwam hoogstwaarschijnlijk door verminderde therapietrouw of inname met te weinig voedsel, omdat eerdere spiegels wel adequaat waren. Hoewel slechts bij één patiënt de dosering moest worden verlaagd, zijn de gegevens nog te beperkt om het doseerschema toe te passen zonder bepaling van dalspiegels posaconazol. Er zijn bovendien steeds meer aanwijzingen dat *therapeutic drug monitoring* een belangrijke bijdrage levert bij het toepassen van posaconazol, omdat er grote interindividuele farmacokinetische verschillen zijn ten gevolge van bijvoorbeeld voedselinname, maag-pH en mucosaschade [11, 12].

TABEL 1

Patiëntkarakteristieken en dalspiegels posaconazol op dag 10, 20 en 30

Patiënt	Geslacht	Subtype chronische granulomateuze ziekte	Itraconazol-profylaxe voor onderzoek	Leeftijd (jaren)	Gewicht (kg)	Dagdosering posaconazol (mg)	Dalspiegel posaconazol (mg/L)		
							dag 10	dag 20	dag 30
6	m	AR-linked (p47)	nee	3	15	2 × 160	1,0	1,0	0,8
2	m	AR-linked (p47)	ja	4	22	2 × 200	2,1	2,4	1,9
4	m	AR-linked (p47)	ja	8	26	2 × 220	2,3	2,1	1,9
5	m	AR-linked (p47)	ja	8	27	2 × 220	1,9	1,7	1,7
12	v	AR-linked (p47)	nee	8	28	2 × 220	2,1	2,7	2,2
9	m	X-linked (p91)	nee	9	29	2 × 220	1,3	1,4	1,0
8	m	AR-linked (p47)	nee	12	35	2 × 280	1,5	2,5	1,4
11	v	AR-linked (p47)	nee	11	37	dag 1-20: 2 × 280 dag 20-29: 2 × 140	2,2	3,5	2,6
1	m	X-linked (p91)	ja	14	39	2 × 280	1,8	1,8	1,6
7	m	AR-linked (p47)	nee	15	47	2 × 300	0,8	0,6	0,3
3	v	AR-linked (p47)	nee	11	49	2 × 300	1,8	1,7	1,5
10	m	AR-linked (p47)	ja	15	72	2 × 300	0,8	–	–
Gemiddelde							1,63	1,95	1,54
Mediaan							1,80	1,80	1,60
Interkwartielafstand							1,23-2,10	1,55-2,45	1,20-1,90

De gemiddelde dalspiegel posaconazol was lager op dag 30 dan op dag 10 en 20. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat posaconazol na dag 20 sneller geklaard wordt, zoals reeds eerder werd waargenomen bij muizen [13]. Een andere verklaring zou kunnen liggen in verminderde inname van voedsel gedurende het onderzoek. Ongeacht welk mechanisme hiervoor verantwoordelijk is, achten wij de verschillen dusdanig gering dat zij niet klinisch relevant zijn.

De geregistreerde profylactische dosering van posaconazol bij volwassenen is driemaal daags 200 mg [5]. Itraconazolprofylaxe wordt eenmaal daags gedoseerd. Een eenmaal-daagse dosering heeft de voorkeur (bij kinderen) in verband met therapietrouw. Vanwege de verzadigbare absorptie van posaconazol zou een eenmaal-daagse dosering waarschijnlijk leiden tot onvoldoende posaconazolblootstelling. Derhalve is in dit onderzoek een schema met tweemaal-daagse dosering gekozen. Normaal gesproken wordt bij onvoldoende blootstelling tijdens behandeling met posaconazol de dosisfrequentie verhoogd. Om de therapietrouw te bevorderen, is in de opzet van deze studie echter gekozen voor een dosisverhoging en geen verandering van de dosisfrequentie. Hoewel dit onderzoek is verricht bij CGD-patiënten, kan het doseerschema op geleide van *therapeutic drug monitoring* ook toegepast worden bij andere kinderen. De onderzoekers adviseren bij het instellen van de profylactische behandeling de dalspiegel posaconazol herhaaldelijk te meten en zo nodig de dosering aan te passen.

Er zijn geen farmacokinetische curves opgenomen in dit onderzoek. Gezien de lange terminale halfwaardetijd van posaconazol konden dalspiegels gebruikt worden als surrogaatparameter voor blootstelling. De streefwaarde van 0,5 mg/L is afgeleid uit onder-

zoek van Cornely e.a., waarin superioriteit van posaconazol boven fluconazol en itraconazol werd aangetoond in de profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij neutropene volwassenen [14]. De gemiddelde plasmaconcentratie in dat onderzoek was $0,583 \pm 0,381$ mg/L.

De gekozen streefwaarde heeft grote invloed op de verkregen resultaten. De na te streven posaconazolspiegels bij zowel profylaxe als behandeling blijven vooralsnog een onderwerp van discussie. In de klinische situatie zijn er aanwijzingen om als streefwaarde een dalspiegel van 0,5 mg/L aan te houden, maar in een recent rapport stelt de FDA een hogere streefwaarde voor (*gemiddelde* posaconazolspiegel 0,7 mg/L) [11]. Ook op basis van deze hogere streefwaarde zouden de patiënten in dit onderzoek voldoende beschermd zijn, met uitzondering van patiënt 7, bij wie verminderde therapietrouw werd vermoed.

Aanvankelijk zouden 16 patiënten worden geïnccludeerd in dit onderzoek. Een interim-analyse was gepland na inclusie van 8 patiënten, om te voorkomen dat te veel patiënten met een te lage dosering behandeld zouden worden; er was echter geen stopregel bedacht als de dosering bij *alle* kinderen goed zou zijn. Omdat na evaluatie van 12 patiënten naar onze mening reeds vastgesteld kon worden dat het ontworpen doseerschema geschikt was voor toepassing bij kinderen met CGD, werd besloten geen verdere patiënten te belasten met het onderzoek.

Hoewel geen invasieve schimmelinfecties werden waargenomen, is gezien de korte duur en de kleine aantallen patiënten dit onderzoek niet geschikt om aan te tonen dat posaconazol een betere bescherming biedt tegen schimmelinfecties dan itraconazol. Dit is het eerste onderzoek waarin voor kinderen een doseerschema van tweemaal daags posaconazol is onderzocht. Voor

volwassenen is alleen een driemaal-daagse profylactische dosering geregistreerd. Het ontworpen doseerschema bleek uitermate geschikt voor toepassing bij kinderen met CGD en leidde tot adequate blootstelling. Wel wordt geadviseerd dalspiegels posaconazol te bepalen, omdat er mogelijk onvoorspelbare interindividuele farmacokinetische verschillen kunnen zijn die een rol spelen bij de uiteindelijk blootstelling aan posaconazol. Ook andere kinderen kunnen baat hebben bij posaconazolprofylaxe in een schema voor tweemaal-daagse dosering, mits een voldoende hoge blootstelling wordt bereikt. Verder onderzoek naar het gebruik van posaconazol bij kinderen is gewenst.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M.E.B. Welzen.

De auteurs danken Yuma Bijleveld, ziekenhuisapotheker AMC, voor haar bijdrage aan het onderzoek.

LITERATUUR

- 1 Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol*. 2008;140(3):255-66.
- 2 Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2416-22.
- 3 Verweij PE, Warris A, Weemaes CM. Preventing fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1190-1.
- 4 Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis*. 2009;48(10):1441-58.
- 5 Noxafil; summary of product characteristics 27-01-2009. Brussel: SP Europe; 2009. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/noxafil/noxafil.htm. Geraadpleegd 2009 december 29.
- 6 Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):812-8.
- 7 Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, et al. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(8):1043-5.
- 8 Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, et al. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1684-8.
- 9 Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2006;45(11):1077-97.
- 10 Brüggemann RJ, Touw DJ, Aarnoutse RE, et al. International interlaboratory proficiency testing program for measurement of azole antifungal plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(1):303-5.
- 11 Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):115-9.
- 12 Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5224-9.
- 13 Brüggemann RJM, Mavridou E, Mouton JW, et al. Plasma concentration relationship for posaconazole in mice with an invasive aspergillus infection: effects of time and dose [abstract]. 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008 october 25-28; Washington DC. <http://www.mindcull.com/data/american-society-for-microbiology/icaac-2008-antimicrobial-agents-and-chemotherapy/plasma-concentration-relationship-for-posaconazole-in-mice-with-an-invasive-aspergillus-infection-effects-of-time-and-dose/>. Geraadpleegd 2011 juli 14.
- 14 Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Langwerkende ADHD-medicatie wordt langer gebruikt

Adrianne Faber

Met de komst van langwerkende methylfenidaatpreparaten in 2003 en atomoxetine in 2005 is het arsenaal voor medicamenteuze behandeling van ADHD de afgelopen jaren uitgebreid. Van den Ban e.a. onderzochten of er sindsdien veranderingen hebben plaatsvonden in gebruikspatronen van ADHD-medicatie. Met gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen werd dit voor de periode 2002-2006 geanalyseerd onder 13.489 gebruikers van ADHD-medicatie in de leeftijd tot 45 jaar. Er werden drie tijdscohorten onderscheiden: cohort I startte de ADHD-medicatie in de periode januari-december 2002, cohort II in januari 2003-juni 2004 en cohort III in juli 2004-december 2005.

Ook na de komst van de nieuwe ADHD-middelen startten de meeste gebruikers met kortwerkend methylfenidaat (89% in cohort III). Het stoppen binnen drie maanden na de start van het ADHD-middel nam in de periode 2002-2006 af van 33% naar 25%, na zes maanden van 50% naar 35% en na twaalf maanden van circa 60% naar minder dan 45%. In alle drie cohorten stopten

vrouwen vaker dan mannen en volwassenen vaker dan kinderen en adolescenten. Na introductie van langwerkende methylfenidaatpreparaten en atomoxetine schakelde 16,5% over op een ander ADHD-middel en kreeg 9% nog een tweede ADHD-middel erbij. De auteurs concluderen dat een groot percentage van de starters van ADHD-medicatie binnen een jaar alweer gestopt is. Gedurende de periode 2002-2006 is het percentage stoppers gedaald door beschikbaarheid van langwerkende methylfenidaatpreparaten en atomoxetine.

Van den Ban E, Souverein PC, Swaab H, van Engeland H, Egberts TC, Heerdink ER. Less discontinuation of ADHD drug use since the availability of long-acting ADHD medication in children, adolescents and adults under the age of 45 years in the Netherlands. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2011;5:e1124.

Faber A. Langwerkende ADHD-medicatie wordt langer gebruikt. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011;5:e1124.