



08.09.2025

Clozapin: Überarbeitete Empfehlungen zur routinemäßigen Blutbildkontrolle im Hinblick auf das Risiko einer Agranulozytose

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von clozapinhaltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über folgenden Sachverhalt informieren:

Zusammenfassung

Clozapin erhöht das Risiko für Neutropenie und Agranulozytose. Um dieses Risiko zu minimieren, ist eine regelmäßige Überwachung des Blutbildes vorgesehen. Neue Erkenntnisse haben zu überarbeiteten Überwachungsempfehlungen geführt.

Überarbeitete Schwellenwerte für die absolute Neutrophilenzahl:

- Die Anforderung zur Überwachung der Leukozytenzahl wurde aufgehoben, da die absolute Neutrophilenzahl ausreichend ist.
- Die Schwellenwerte der absoluten Neutrophilenzahl für die Einleitung und die Fortsetzung der Behandlung wurden entsprechend den Standarddefinitionen für leichte (absolute Neutrophilenzahl: $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$), mittelschwere (absolute Neutrophilenzahl: $500\text{--}999/\text{mm}^3$) und schwere Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $< 500/\text{mm}^3$) angepasst.
- Die Einleitung einer Clozapin-Therapie wird nur bei Patienten mit absoluter Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) und bei Patienten mit bestätigter benigner ethnischer Neutropenie (BEN) mit absoluter Neutrophilenzahl $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) empfohlen.

Überarbeitete Überwachungsanforderungen für die absolute Neutrophilenzahl:

- Die absolute Neutrophilenzahl der Patienten muss wie folgt überwacht werden:
 - Wöchentlich während der ersten 18 Behandlungswochen.
 - Anschließend monatlich für die folgenden 34 Wochen (d. h. bis zum Abschluss des ersten Behandlungsjahres).
 - Wenn im ersten Behandlungsjahr keine Neutropenie aufgetreten ist, kann die Überwachung der absoluten Neutrophilenzahl auf einmal alle 12 Wochen reduziert werden.

- Wenn während der ersten zwei Behandlungsjahre keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die absolute Neutrophilenzahl einmal jährlich überprüft werden.
- Patienten sollten bei jeder Konsultation daran erinnert werden, sofort ihren Arzt zu kontaktieren, wenn Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten. Bei Auftreten solcher Symptome muss umgehend die absolute Neutrophilenzahl bestimmt werden.
- Eine engmaschigere Überwachung der absoluten Neutrophilenzahl kann bei älteren Patienten oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure in Betracht gezogen werden, insbesondere während des Therapiebeginns.

Je nach absoluter Neutrophilenzahl zu ergreifende Maßnahmen:

- Bei Patienten, bei denen während der Behandlung eine leichte Neutropenie ($1000-1500/\text{mm}^3$) auftritt, die sich anschließend stabilisiert und/oder abklingt, sollte die absolute Neutrophilenzahl während der gesamten Behandlung monatlich überwacht werden. Für Patienten mit bestätigter benigner ethnisch bedingter Neutropenie beträgt der Schwellenwert der absoluten Neutrophilenzahl $500-1000/\text{mm}^3$ ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{l}$).
- Patienten, bei denen während der Behandlung die absolute Neutrophilenzahl unter $1000/\text{mm}^3$ ($<1,0 \times 10^9/\text{l}$) abfällt, müssen die Behandlung sofort abbrechen und dürfen nicht erneut exponiert werden. Bei Patienten mit bestätigter benigner ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) beträgt der Schwellenwert der absoluten Neutrophilenzahl $<500/\text{mm}^3$ ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$). Nach vollständigem Absetzen der Behandlung sollten die Patienten wöchentlich 4 Wochen lang überwacht werden.

Empfehlungen zur Überwachung der absoluten Neutrophilenzahl nach Wiederaufnahme der Clozapin-Therapie nach Unterbrechung der Behandlung aus nicht-hämatologischen Gründen:

- Stabile Patienten (≥ 2 Jahre Behandlung) ohne Neutropenie können unabhängig von der Dauer der Unterbrechung ihr vorheriges Behandlungsschema fortsetzen.
- Patienten mit einer früheren Neutropenie oder einer kürzeren Behandlungsdauer (>18 Wochen - 2 Jahre) müssen nach Unterbrechungen ≥ 3 Tage, aber weniger als 4 Wochen engmaschig 6 Wochen lang überwacht werden. Bei einer Unterbrechung von ≥ 4 Wochen sollte bei diesen Patienten die Dosis erneut eingestellt werden beginnend mit 18 Wochen wöchentlicher Überwachung (die vollständigen Empfehlungen finden Sie in der aktualisierten Fachinformation).

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Clozapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie und bei schizophrenen Patienten indiziert ist, die mit schweren, nicht behandelbaren neurologischen Nebenwirkungen auf andere Antipsychotika reagieren. Es ist auch angezeigt bei Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung, wenn andere Behandlungen erfolglos waren.

Agranulozytose, ein bekanntes Risiko bei der Anwendung von Clozapin, wird durch routinemäßige hämatologische Überwachung gemäß der Fachinformation minimiert.

Nach einer EU-weiten Überprüfung des Risikos von Neutropenie und Agranulozytose unter Clozapin durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wurden die Empfehlungen zur routinemäßigen Überwachung des Blutbildes überarbeitet.

Neue Erkenntnisse aus der wissenschaftlichen Literatur deuten darauf hin, dass Clozapin-induzierte Neutropenie zwar jederzeit während der Behandlung auftreten kann, sie jedoch vorwiegend während des ersten Jahres beobachtet wird, wobei die Inzidenz in den ersten 18 Behandlungswochen ihren Höhepunkt erreicht. Nach diesem Zeitpunkt nimmt die Inzidenz ab und wird bei Patienten ohne vorangegangene Neutropenie-Episode nach 2 Behandlungsjahren zunehmend geringer. Eine große Metanalyse von Myles

et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018; 138: 101–109)¹), die Daten aus 108 Studien mit mehr als 450.000 Clozapin-exponierten Patienten enthielt, berichtet, dass die höchste Inzidenz schwerer Neutropenie im ersten Behandlungsmonat auftrat. 89 % aller Ereignisse wurden innerhalb von 24 Monaten beobachtet, während es bei 36 Monaten und darüber hinaus nur zu einem geringfügigen Anstieg kam. Die Inzidenz Clozapin-assozierter Neutropenie betrug 3,8 % (95 % KI: 2,7-5,2 %) und schwerer Neutropenie 0,9 % (95 % KI: 0,7-1,1 %). Ähnlich analysierte eine große retrospektive Kohortenstudie aus Australien/Neuseeland (*Lancet* Vol 11 January 2024)² Daten von über 26.630 Patienten, die im Zeitraum von 32 Jahren (1990-2022) mit Clozapin behandelt wurden. Diese Studie zeigte, dass bei Personen ohne vorherige Clozapin-Exposition (n = 15.973) die kumulative Inzidenz schwerer Neutropenie, die zum Behandlungsabbruch führte, bei 0,9 % nach 18 Wochen und 1,4 % nach 2 Jahren lag. Die wöchentliche Inzidenzrate von schwerwiegender Neutropenie, die zum Behandlungsabbruch führte, erreichte ihren Höhepunkt nach 9 Wochen (0,128 %) und fiel bis zum Ende von 2 Jahren auf einen gleitenden Durchschnitt von 0,001 % pro Woche.

Diese Ergebnisse werden auch durch registerbasierte Analysen aus dem Vereinigten Königreich und Irland (Atkin et al. *Br J Psychiatry*)³ bestätigt, die über 6.300 Patienten in einem nationalen Clozapin-Überwachungsprogramm untersuchten und zeigten, dass die höchste Inzidenz von Agranulozytose in den ersten 6 bis 18 Behandlungswochen auftrat. Ebenso bestätigen Daten aus einem Register in Chile (Mena et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2019)⁴ diese Befunde. Diese Studie, basierend auf Daten eines nationalen Pharmakovigilanz-Registers mit über 5.000 Personen in Chile, die mit der Einnahme von Clozapin begannen, zeigte, dass 87,9 % der Fälle schwerer Neutropenie in den ersten 18 Wochen auftraten.

Darüber hinaus wird jetzt empfohlen, dass die Überwachung ausschließlich auf der absoluten Neutrophilenzahl basiert, was der aktuellen Evidenz entspricht, dass die absolute Neutrophilenzahl ein spezifischer und klinisch relevanter Marker zur Beurteilung des Neutropenie-Risikos ist. Daher wurde die Anforderung zur Überwachung der Leukozytenzahl aufgehoben.

Neue Schwellenwerte für die absolute Neutrophilenzahl sollten sowohl für Patienten im Allgemeinen als auch für Patienten mit benigner ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) berücksichtigt werden. Die Anwendung von Clozapin sollte in der Allgemeinbevölkerung auf Patienten mit initialer absoluter Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) und bei Patienten mit benigner ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) auf diejenigen mit absoluter Neutrophilenzahl $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$) beschränkt werden. Die Senkung der Schwellenwerte für die absolute Neutrophilenzahl für Patienten mit benigner ethnisch bedingter Neutropenie beeinträchtigt die Patientensicherheit nicht und trägt dazu bei, unnötige Behandlungsabbrüche zu vermeiden.

Daher werden die Produktinformationen für alle clozapinhaltigen Arzneimittel aktualisiert, um die überarbeiteten Schwellenwerte für die absolute Neutrophilenzahl und die angepasste Überwachungsfrequenz im Hinblick auf das Risiko einer clozapinbedingten Agranulozytose wiederzugeben.

¹ Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 2018 May 21. PMID: 29786829.

² Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2024 Jan;11(1):27-35. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00343-7. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38040009.

³ Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct;169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID: 8894200.

⁴ Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019 Sep;34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Zulassungsinhaber zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Fax an 0228/207 5207

schriftlich

oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden), oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft **clozapinhaltige Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.

1 0 1 Carefarm GmbH, Fixheider Straße 4, 51381 Leverkusen, www.101-carefarm.de

1 A Pharma GmbH, Industriestraße 18, 83607 Holzkirchen, www.1apharma.de

Abacus Medicine A/S, Kalvebod Brygge 35, 1560 Copenhagen V, www.abacusmedicinegroup.com

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-Straße 3, D-89079 Ulm, www.abz.de

Accord Healthcare B.V., Niederlande, 3526 KV Utrecht, Winthontlaan 200, www.accord-healthcare.de

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Straße 19, 89150 Laichingen, www.aliud.de

axicorp Pharma GmbH, Marie-Curie-Str. 11, 61381 Friedrichsdorf, www.axicorp.dermapharm.com

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, www.betapharm.de

biomo pharma GmbH, Josef-Dietzgen-Straße 3, 53773 Hennef, www.biopharma.de

EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, www.emramed.de

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, www.eurimpharm.com

Glenmark Arzneimittel GmbH, Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell, www.glenmark.de

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, www.hexal.de

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, www.kohlpharma.com

neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Elisabeth-Selbert-Straße 23, 40764 Langenfeld, www.neuraxpharm.de

Orifarm GmbH, Fixheider Str. 4, 51381 Leverkusen, www.orifarm.de

PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, www.puren-pharma.de

Ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Straße 3, D-89079 Ulm, www.ratiopharm.de

Viatris Healthcare GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg, Benzstraße 1, D-61352 Bad Homburg v. d. Höhe, www.viatris.de

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG unter: IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Einsteinring 24, 85609 Aschheim – E-Mail: schwarzeck-marketing@iqvia.com.