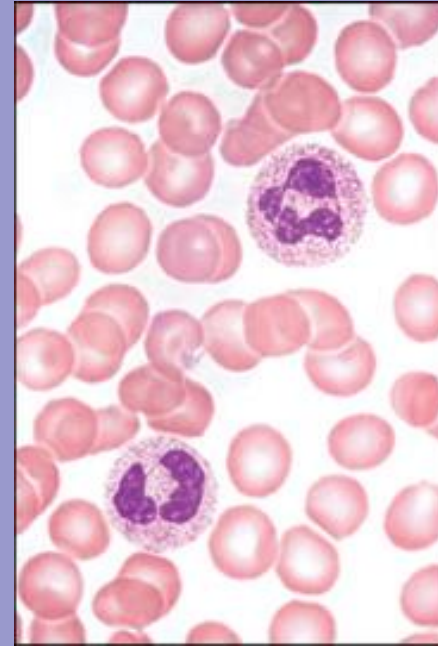


# Zin en onzin van verplichte eindeloze bloedbeeldcontroles bij clozapine



**21-11-2024**

**Dr. Raphael Schulte, psychiater  
voorzitter Clozapinepluswerkgroep**



# Belangenverstrengeling

- Geen financiële belangenverstrengeling
- Bestuurslid Clozapinepluswerkgroep



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Schizophrenia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)



### Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring: Can the regulations be relaxed?

Peter F.J. Schulte<sup>a,b,\*</sup>, Selene R.T. Veerman<sup>a,b</sup>, Bert Bakker<sup>b,1</sup>, Jan P.A.M. Bogers<sup>b,c</sup>, Amy Jongkind<sup>b,d</sup>, Dan Cohen<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Mental Health Services Noord-Holland-Noord, Alkmaar, the Netherlands

<sup>b</sup> Dutch Clozapine Collaboration Group, Castricum, the Netherlands

<sup>c</sup> High Care Clinics, Mental Health Service Rivierduinen, Oegstgeest, the Netherlands

<sup>d</sup> Early Detection and Intervention Team, Reinier van Arkel, 's-Hertogenbosch, the Netherlands

# Inhoud

- Inleiding en vraagstelling
- Incidentie van neutropenie en agranulocytose
- Rechallenge na verplicht staken
- Agranulocytoserisico regionaal en in de tijd
- Mortaliteit bij afschaffen van de verplichte controles
- Het risico in perspectief
- Voorstel voor een verbeterd risico management

# Inleiding

- Clozapine uniek
- Ernstige onderprescriptie
- Clozafobie

Vraagstelling: zijn de voorschriften om agranulocytose te vermijden gerechtvaardigd?

# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

Meta-analyse van 108 studies (1):

- milde neutropenie (ANC  $<1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%
- agranulocytose (ANC  $<0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%

# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

- Meta-analyse van 108 studies (1):
  - milde neutropenie (ANC  $<1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%
  - agranulocytose (ANC  $<0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%
- In de algemene bevolking (2)
  - ANC  $<1,5 \times 10^9/L$  bij 0,4 -4,5%
  - ANC  $<1,0 \times 10^9/L$  bij 0,08-0,57% (2)

# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

- Meta-analyse van 108 studies (1):
  - milde neutropenie (ANC  $<1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%
  - agranulocytose (ANC  $<0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%
- Geen verschil voor en na 1990



# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

- Meta-analyse van 108 studies (1):
  - milde neutropenie (ANC  $<1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%
  - agranulocytose (ANC  $<0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%
- Geen verschil voor en na 1990
- Chinese meta-analyse (2): agranulocytose ( $<0,1 \times 10^9/L$ ) bij strenge controles 0,5% en zonder strenge controles 0,3%

# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

- Meta-analyse van 108 studies (1):
  - milde neutropenie ( $ANC < 1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%
  - agranulocytose ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%
- Geen verschil voor en na 1990
- Chinese meta-analyse (2): agranulocytose ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) bij strenge controles 0,4% en zonder strenge controles 0,5%
- Agranulocytose in Finland (3) vóór verplichte controles 0,4%
- Agranulocytose in klinisch onderzoek zonder leukocytenmonitoring (4): 0,14%

# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

- Meta-analyse van 108 studies (1):  
milde neutropenie ( $ANC < 1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%  
agranulocytose ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%
- Geen verschil voor en na 1990
- Chinese meta-analyse (2): agranulocytose ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) bij strenge controles 0,4% en zonder strenge controles 0,5%
- Agranulocytose in Finland (3) vóór verplichte controles 0,4%
- Agranulocytose in klinisch onderzoek zonder leukocytenmonitoring (4): 0,14%
- Meta-analyse van studies bij start van een nieuwe antipsychoticum (5), vergelijking clozapine met groep van andere antipsychotica: geen significant verschil voor milde neutropenie of agranulocytose



# Incidentie van neutropenie en agranulocytose

- Meta-analyse van 108 studies (1):  
milde neutropenie ( $ANC < 1,5 \times 10^9/L$ ) 3,9%  
agranulocytose ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) 0,7%
- Geen verschil voor en na 1990
- Chinese meta-analyse (2): agranulocytose ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) bij strenge controles 0,4% en zonder strenge controles 0,5%
- Agranulocytose in Finland (3) vóór verplichte controles 0,4%
- Agranulocytose in klinisch onderzoek zonder leukocytenmonitoring (4): 0,14%
- Meta-analyse van studies bij start van een nieuwe antipsychoticum (5), vergelijking clozapine (2981 persoonsjaren) met groep van andere antipsychotica (1496 persoonsjaren): geen significant verschil voor milde neutropenie of agranulocytose



## Rechallenge na verplichte stop

- rechallenge gelukt bij 128 van 203 (63%) clozapinegebruikers (1)
- rechallenge gelukt bij 419 van 519 (81%) clozapinegebruikers (2)

# Agranulocytoserisico regionaal en in de tijd

- Verschil tussen landen met een factor 3

Risico van ongewenste hematologische effect van clozapine per 1000 persoonsjaren

country	Moderate leukopenia <sup>#</sup>			Severe leukopenia <sup>#</sup>			Agranulocytosis <sup>#</sup>		
	≤18 wk*	19-52 wk*	>52 wk*	≤18 wk*	19-52 wk*	>52 wk*	≤18 wk*	19-52* wk	>52 wk*
US (1)	30.7	8.92	8.33	6.93	0.48	0.45	6.76	0.4	0.39
US (2)	27.96	8.0	7.22	3.39	0.33	0.28	3.25	0.37	0.11
UK/IR (1)	105.1	30.54	11.77	33.5	4.25	2.6	24.8	1.16	0.31
UK/IR (2)	82.5	20.7	7.43	31.9	3.98	1.89	20.4	1.52	0.59
AUS	52.54	11.85	6.13	12.72	1.58	0.70	8.27	2.17	0.52

\*In de VS is de grens niet bij 18 maar 26 weken.



# Agranulocytoserisico regionaal en in de tijd

- Verschil tussen landen met een factor 3
- Verschil tussen 2 VS cohorten (8 jaar later) factor 2

Risico van ongewenste hematologische effect van clozapine per 1000 persoonsjaren

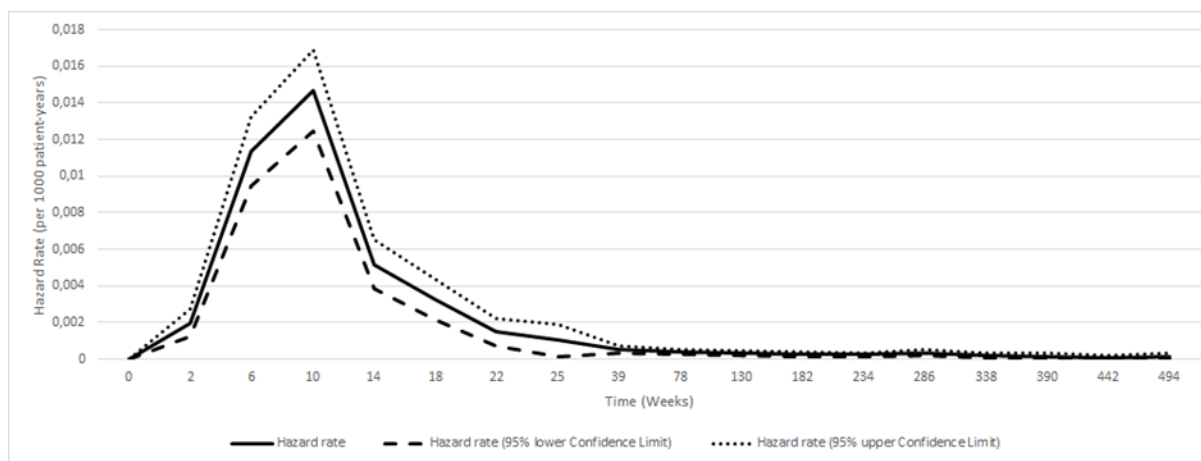
country	Moderate leukopenia <sup>#</sup>			Severe leukopenia <sup>#</sup>			Agranulocytosis <sup>#</sup>		
	≤18 wk*	19-52 wk*	>52 wk*	≤18 wk*	19-52 wk*	>52 wk*	≤18 wk*	19-52* wk	>52 wk*
US (1)	30.7	8.92	8.33	6.93	0.48	0.45	6.76	0.4	0.39
US (2)	27.96	8.0	7.22	3.39	0.33	0.28	3.25	0.37	0.11
UK/IR (1)	105.1	30.54	11.77	33.5	4.25	2.6	24.8	1.16	0.51
UK/IR (2)	82.5	20.7	7.43	31.9	3.98	1.89	20.4	1.52	0.59
AUS	52.54	11.85	6.13	12.72	1.58	0.70	8.27	2.17	0.52

\*In de VS is de grens niet bij 18 maar 26 weken.



# Agranulocytoserisico regionaal en in de tijd

- Verschil tussen landen met een factor 3
- Verschil tussen 2 VS cohorten (8 jaar later) factor 2
- Risico het hoogst tussen week 6 en 18 (100 tot 1000x hoger dan in de algemene bevolking)





# Agranulocytoserisico in de tijd en in vergelijking met andere AP (Finland)

- Fins bevolkingsregister 1972 - 2014
- 14.037 clozapinegebruikers, 47.732 gebruikers van andere AP
- Cumulatieve incidentie van agranulocytose: clozapine 1,37% en AP 0,13%
- De helft van alle agranulocytosen tot 6 maanden, de rest tot 22 jaar
- Case-control studie: Risico van clozapine-geïnduceerde agranulocytose nam sterk af van aOR 36,01 onder de 6 maanden naar 4,38 langer dan 4,5 jaren
- Slechts 1 van 3559 clozapinestarters stierf aan agranulocytose

- Conclusie: Het langetermijnrisico is klein in absolute termen vergeleken met de voordelen van clozapine voor de levensverwachting.
- Aanbeveling: wekelijkse controle tot zes maanden, tweewekelijks in het tweede half jaar, maandelijks tot eind jaar 3, daarna stop. Want dan is het risico vergelijkbaar met dat van andere antipsychotica gedurende het eerste half jaar van de behandeling

# Agranulocytoserisico in de tijd (Australië en Nieuw Zeeland) I

- Farmacovigilantiesysteem 1990-2022
- Alle clozapinestarters, licht neutropenie (1,0-1,5) en ernstige neutropenie (<1,0 en stoppen van clozapine binnen 6 weken)
- 26.630 clozapinegebruikers, 4,3% lichte neutropenie, 1,2% ernstige neutropenie, 0,8% ernstige neutropeni zonder stoppen va clozapine (niet gerelateerd aan clozapine)
- Incidentie van ernstige neutropenie per week was 0,128% in week 9 en 0,001% bij jaar 2
- Rechallenge van clozapine na eerder 2 jaar gebruik zonder hematologische afwijkingen relatief risico van ernstige neutropenie van OR 0.19
- Het weekrisico op ernstige neutropenie in week 9 was 0,128% en na 2 jaar 0,001%

# Agranulocytoserisico in de tijd (Australië en Nieuw Zeeland) II

- Na 2 jaar is het risico op ernstige neutropenie per jaar 0,52 per duizend, dus 1 per 2000.
- Aanbeveling: eerste 18 weken wekelijkse controles, daarna elke 4 weken en na 2 jaren stoppen
- Geen doden ten gevolge van agranulocytose in het register

# Agranulocytose bij afschaffen van controles I

- Ervaring in VS: verlaging van bloedcontrolefrequentie van wekelijks naar tweewekelijks in behandelmaand 7 – 12
  - geen toename van agranulocytose
  - na het eerste behandeljaar afname van agranulocytose met meer dan twee derde
- Ervaring in VK: verlaging van bloedcontrolefrequentie van tweewekelijks naar maandelijks
  - geen significant verschil in ernstige leukopenie of agranulocytose

# Agranulocytose bij afschaffen van controles II

- Mirror image studie in London gedurende COVID-19 pandemie: 459 chronische clozapinegebruikers gingen over van 4 wekelijkse naar driemaandelijks bloedbeeldcontroles en werden vergeleken met 110 controlepatiënten met het gebruikelijke schema (1)
  - Lichte tot matige neutropenie: 4 versus 9 per 1000 patiëntjaren
  - In beide groepen geen agranulocytose
- Berekening voor behandelweek 19 tot 52: alle gevallen van leuko's  $\leq 3.0 \times 10^9/L$  of granulo's  $\leq 2.0 \times 10^9/L$  maal 25% (percentage dat in agranulocytose eindigt) maal 5% (mortaliteit van agranulocytose) (2)
  - Mortaliteit tussen 0,34 en 0,53 per 1000 persoonsjaren

# Agranulocytoserisico in perspectief

- Zonder controles week 19-52: mortaliteit tussen 0,34 en 0,53 per 1000 persoonsjaren

# Agranulocytoserisico in perspectief

- Zonder controles week 19-52: mortaliteit tussen 0,34 en 0,53 per 1000 persoonsjaren
- Plotselinge hartdood door antipsychoticagebruik: 90 per 1000 persoonsjaren (1)



# Agranulocytoserisico in perspectief

- Zonder controles week 19-52: mortaliteit tussen 0,34 en 0,53 per 1000 persoonsjaren
- Plotselinge hartdood door antipsychoticagebruik: 90 per 1000 persoonsjaren (1)
- Verschil tussen wel/niet op clozapine maakt voor een clozapinegebruiker gemiddeld 1 punt op de CGI-S

# Agranulocytoserisico in perspectief

- Zonder controles week 19-52: mortaliteit tussen 0,34 en 0,53 per 1000 persoonsjaren
- Plotselinge hartdood door antipsychoticagebruik: 90 per 1000 persoonsjaren (1)
- Verschil tussen wel/niet op clozapine maakt voor een clozapinegebruiker gemiddeld 1 punt op de CGI-S
- Fin-20 studie: laagste algemene, cardiovasculaire en suïcidemortaliteit (2)

# Voorstel voor verbeterd risico management

- Wekelijkse granulocytencontrole uitsluitend gedurende de eerste 18 weken
- Daarna geen verplichting maar gezamenlijk besluit van patiënt en voorschrijver. Het agranulocytoserisico wordt niet bewezen verlaagd door bloedbeeldcontroles. Verplichte controles zo als bij de FDA of EMA leiden tot onderprescriptie. Staken van clozapine vanwege lage leuko-/granulocyten verhoogt de algemene en suïcidemortaliteit
- Jaarlijkse bloedbeeldcontrole om het licht verhoogde risico van hematologische maligniteit bij clozapinegebruikers te monitoren zijn te overwegen

# Voorstel voor verbeterd risico management

- Wekelijkse granulocytencontrole uitsluitend gedurende de eerste 18 weken
- Daarna geen verplichting maar gezamenlijk besluit van patiënt en voorschrijver. Het agranulocytoserisico wordt niet bewezen verlaagd door bloedbeeldcontroles. Verplichte controles zo als bij de FDA of EMA leiden tot onderprescriptie. Staken van clozapine vanwege lage leuko-/granulocyten verhoogt de algemene en suïcidemortaliteit
- Clozapine wordt gestaakt bij granulocyten  $< 1,0 \times 10^9/L$  (of  $< 0,5 \times 10^9/L$  bij BEN). Voortzetting of rechallenge zijn mogelijk als voordelen groter zijn dan de risico's. Bij hoge koorts of andere symptomen van agranulocytose wordt bloedbeeldcontrole aangeraden.
- Zo lang de registratieteksten niet zijn aangepast kan clozapine off-label met het aangepaste risicomangement worden voorgeschreven

# Afkapwaarden in Nederland en de VS

	Leukocyten (x10 <sup>9</sup> /l)		Neutrofielen (x10 <sup>9</sup> /l)		
	Nederland	VS	Nederland	VS, regulier	VS, BEN
Normaal	> 3,5	n.v.t.	> 2,0	>1,5	> 1,0
Verlaagd	3,0 - 3,5	n.v.t.	1,5 - 2,0	1,0 – 1,5	0,5 – 1,0
Ernstige neutropenie	< 3,0	n.v.t.	< 1,5	< 1,0	< 0,5

Toelichting: Normaal: geen bijzonderheden; Verlaagd: voortgezette behandeling met geïntensiverde leukocytencontrole, in Europa twee maal per week, in de VS driemaal per week; ernstige neutropenie: in Europa is onmiddellijk staken van de clozapine verplicht en wordt rechallenge uitgesloten. In de VS, waar de leukocyten helemaal niet meer bepaald hoeven te worden, wordt nog een splitsing gemaakt tussen matige neutropenie (0,5 – 1,0;; consult hematoloog aanbevolen, onderbreken van clozapinetoediening als clozapine-geïnduceerde neutropenie wordt vermoed en herstart zodra neutrofielen >1,0 stijgen) en ernstige neutropenie (< 0,5. Zoals hiervoor maar geen rechallenge tenzij therapeutische winst het risico overstijgt).

# Voorstel European Clozapine Task Force

- Na het eerste jaar drie maandelijks controle
- Na 2 jaar stoppen
- Geen noodzaak voor wekelijkse controles na onderbreking van clozapinebehandeling
- Afkapwaarden voor staken van clozapine bij granulocytenwaarden zoals in de VS
  - Geen BEN:  $\leq 1,0 \times 10^9$  per L
  - Wel BEN  $\leq 0,5 \times 10^9$  per L

# Dank u!