



■ 使用抗精神病製劑「可致律錠CLOZARIL®」是否應定期檢驗白血球爭議的探討

文/王偉鋼

財團法人彰化基督教醫院司法精神醫學中心主任

前言

抗精神病製劑「可致律錠CLOZARIL® TABLETS 100MG」(成分:clozapine)，依衛生福利部藥品許可證之適應症規定，適用於「其他藥物治療失效的精神分裂症病患。降低精神分裂症或情感性分裂症的復發性自殺行為。帕金森氏症期間的精神疾病。」。全民健康保險藥物給付項目及支付標準第83條的附件六藥品給付規定(以下稱藥品給付規定)：「限精神科專科醫師使用。前18週使用時，每週需作白血球檢驗，每次處方以七日為限，使用18週後，每月作一次白血球檢驗。申報費用時，應檢附白血球檢驗報告。」，惟由全民健康保險醫療費用爭議案件(以下稱健保爭議案件)發現，診治醫師並未對接受CLOZARIL®(成分:clozapine)治療的病患定期追蹤檢驗「白血球」，或認為白血球檢驗報告，數值均在正常範圍內，並不需要每月作一次白血球檢驗。

經查10餘年來前揭藥品給付規定未作更改，院所應已非常清楚該項用藥規定，且院所申報費用時，健保署審核亦告知不符藥品給付規定，惟院所仍向全民健康保險爭議審議會(以下稱爭審會)提出爭議審議申請。而且對使用該項藥物的白血球(WBC)與絕對嗜中性白血球(ANC)的監測，除了載明於藥品給付規定中，亦清楚記錄於藥品仿單上，此藥必須在開始治療前的十天內，進行白血球計數與血球分類計數的檢驗，以確保白血球(WBC)≥3.5×10⁹/L，與絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥2.0×10⁹/L，並於開始使用的18週內每週監測，其後則至少每四週需檢測一次，持續到停用該藥為止。然而此臨床規範已延用多年，是否隨醫學進步而有新的作法，並在臨床醫療的執行上產生爭議，宜藉本文的案例，做進一步的探討。

案例摘要

A醫院(區域醫院) 健保爭議案件，依其所附病人連續5個月的門診診療紀錄顯示，病人每月至醫院就診，醫師皆處方每日睡前服用CLOZARIL®(成分:clozapine) 3顆，共1個月份藥量，卻未為病人檢驗白血球，亦未附白血球檢驗報告。健保署以「長期末檢驗白血球」為由，核減該醫院向健保署申報的CLOZARIL®(成分:clozapine)藥品費用，A醫院則主張乃「因病情需要使用。」，向爭審會提出爭議審議申請。

B基層診所 健保爭議案件，依其所附病人連續3個月的門診診療紀錄顯示，病人每月至診所就診，醫師處方每日睡前服用CLOZARIL®(成分:clozapine) 2-3顆，共1個月份藥量，每2個月為病人檢驗白血球1次。系爭就醫日則未檢驗病人白血球，亦未附白血球檢驗報告。健保署以「使用CLOZARIL按規定每個月檢驗白血球。」為由，核減該診所向健保署申報的CLOZARIL®(成分:clozapine)藥品費用，該診所主張「係因病情需要長期使用，雖當月無白血球檢驗，但有定期(2個月)抽血檢驗，且報告數值均在正常範圍。」，向爭審會提出爭議審議申請。

爭議點及討論

爭議點說明：

A醫院（區域醫院）於爭議審議申請中，僅提出「因病情需要使用。」，但遭核減給付之理由已清楚敘明為「未為病人檢驗白血球，亦未附白血球檢報告。」，其爭議的主張恐有答非所問之嫌。蓋因核刪理由中，並未質疑該項藥品使用的適應症是否有誤或質疑病情無使用該藥的必要，而是治療過程中，該藥的處方安全監測並未依給付規定實行而不予給付。

而B基層診所的爭議主張則較明確，並針對核刪意見提出不同的看法，認為「定期（每2個月）抽血檢驗，且報告數值均在正常範圍」即應已符合該藥的安全監測要求，並因此宜視為治療完備並全額給付而提出爭議申請。

討論：

Clozapine的白血球監測，目前在歐洲的規定與我國相近，皆需在前18週每週監測，並於其後持續至少每4週一次。而在美國則需於前26週每週監測，並於其後的26週每2週監測一次，之後才能轉為至少每4週監測一次[1]。

然而綜合上述的兩例爭議案件，顯然白血球監測的必要性、或其監測的頻率是否需要至少每4週一次，成為臨床爭議的重點。雖然確實有研究者亦曾提過類似的質疑，甚至認為clozapine造成嗜中性球減少的情形不見得比其他抗精神病藥物還高[2,3]，但之後的多數調查顯示，clozapine仍是相當容易造成顆粒性白血球缺乏（agranulocytosis）的主要藥物。Huber等人[4]以柏林51家醫院從2000到2010年收集的資料顯示，所有會造成顆粒性白血球缺乏的35種藥物中，風險排名最高的還是clozapine。

而在副作用產生的時間點上，Lahdelma等人[5]發表於2014年的芬蘭研究，綜合1982到2007年共163位因clozapine而產生顆粒性白血球缺乏的患者中，可以發現雖然74.8%的患者是發生在治療開始後的18週內，但仍然有10.3%的患者是在長期使用超過1年後才產生副作用，甚至有治療13、14、22年後才出現白血球異常的個案。這樣的比例，與早期研究並沒有什麼太大的差異。

結論

依目前的研究結果顯示，clozapine的白血球及嗜中性球的監測仍有其必要，尤其是使用的前18週及1年之內尤其需要小心，而即使慢性穩定了20年的患者，也不表示就不會產生相關的致命血液學副作用。

雖然有資料顯示在穩定超過2年之後，長期使用clozapine患者的相關血液學風險可能就與其它抗精神病藥物的慢性使用者接近，但這樣的數據所顯示的意義，究竟是意味著我們可以將慢性長期使用clozapine的患者視為一般患者，還是我們其實太過無視於其他抗精神病藥物的血液學風險；這部分的議題，可能還需要更廣泛的本土性研究及平衡醫療資源的效益、病人安全及倫理等各方面多項考量之後，才有足夠的理由改變現行以病人安全為重的臨床準則。

參考文獻

1. Cohen, D. and M. Monden, White Blood Cell Monitoring During Long-Term Clozapine Treatment. *American Journal of Psychiatry*, 2013. 170(4): p. 366-369.
2. Schulte, P.F., Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Annals of Pharmacotherapy*, 2006. 40(4): p. 683-688.
3. Ratanajamit, C., et al., Incidence and risk for neutropenia/agranulocytosis among clozapine users: A retrospective cohort study. *International Journal of Psychiatry in*

Clinical Practice, 2010. 14(2): p. 109-115.

4. Huber, M., et al., Drug-induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study. European journal of clinical pharmacology, 2014. 70(3): p. 339-345.

5. Lahdelma, L. and B. Appelberg, Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: long-term monitoring of patients is still warranted. The Journal of clinical psychiatry, 2012. 73(6): p. 837-842.

相關規定

全民健康保險藥物給付項目及支付標準第83條之附件六藥品給付規定

1.2.2.1.Clozapine (如Clozaril)

1.限精神科專科醫師使用。

2.前18週使用時，每週需作白血球檢驗，每次處方以七日為限，使用18週後，每月作一次白血球檢驗。

3.申報費用時，應檢附白血球檢驗報告。

本報所刊登之內容皆屬於本會所有，若要轉載、再利用，應先經本會同意。

聯絡電話：:02-8590-7178 傳真：02-8590-7070 聯絡人：陳昭蓉

信箱：agselina633@mohw.gov.tw