

## 阿茲海默氏症用乙醯膽鹼酶抑制劑治療之爭議

衛生署全民健保爭議審議委員會

### 案情摘要

病患為 67 歲男性，有定向感及記憶力差等症狀，診斷為 Alzheimer's disease，於 89 年 10 月經健保局事前審查後同意以 ARICEPT 1 # QD 治療，使用六個月後於 90 年 3 月重新評估 CDR 為 1 級，MMSE 為 11 分，故同意再以 ARICEPT 繼續治療，嗣 90 年 9 月因評估 CDR 為 2 級，遂申請醫院以 ARICEPT 治療效果不佳為由，擬改以另一類藥理作用有差異之 EXELON 治療。健保局以同類型藥物，非治療所需，不予同意。

### 審定結果

申請審議駁回

### 審定理由

依所附病歷資料，病患使用 ARICEPT 後追蹤臨床失智評分表由 1 級降為 2 級，不符繼續治療條件，且查 ARICEPT 與 EXELON 之作用機轉相同，健保局不給付 EXELON 費用之原核定並無不當。

### 討論

#### 阿茲海默氏症之藥物經濟面探討

##### 阿茲海默氏症治療藥品收載及核價情形

1. Aricept(Donepezil) 收載情形：  
88/01/01~90/02/28，單價為 149 元/5 mg / Tablet。90/03/01~91/04/30，單價為 134 元/5 mg / Tablet。91/05/01~迄今，單價為 127 元/5 mg / Tablet。
2. Exelon(Rivastigmine)收載情形：90/04/01~迄

今共有 4 種劑量：1.5, 3, 4.5, 6 mg，單價皆為 56.9 元 / Capsule

3. 藥品核價方式：經全民健康保險藥事小組參考十國藥價核定健保支付價格
4. 訂定 Volume-Price Agreement

##### 醫療經濟觀點

台灣地區老人失智症經濟成本推估如表一所示。

##### 藥物核准情形分析

自 2000-2002 年全民健保有關阿茲海默氏症事前審查送核案件核准情形分析，如圖一至三所示。(中央健康保險局醫審小組黃肇明組長)

##### 臨床觀點探討

以乙醯膽鹼酶抑制劑 (Cholinesterase Inhibitors, CHE-I) 治療阿茲海默氏症，已是醫學界之標準治療方法。但在神經科及精神科產生不少爭議，主要是 1. 失智症的診斷缺乏客觀的生物標記(biological marker)，使得各類型診斷的一致性較低常產生爭議；2. CHE-I 的藥價高而效果仍然相對有限，所以健保局及審議醫師皆採較嚴謹審查方式；3. 新的適應症逐漸被確認，如路易體型失智症(LBD)、混合型失智症(MIX)、血管型失智症(VaD)，許多醫師已要求放鬆管制。這些爭議在衛生署爭議審議委員會 92 年 1 月 29 日召開的專家會議上。經過與會專家作全面性的檢討，咸認原規範基本架構合理，惟應加以修正以符合近 5 年來醫學之發展，亦同意台灣神經學醫學會的修正版本(表二)是合適的。會中並建議神經、精神科醫學會加強會員醫師的訓練與建立學界內之共識，以減少爭端造福病人。茲舉數例以即證修改之必要性，與建議規範之理由。

病例一

64 歲的吳先生為一典型阿茲海默氏症的病人，服用 CHG-I 效果很好，MMSE 由 21 分進步

病人，神經學檢查完全沒有局部腦病徵。不料腦電腦斷層顯示有 1 個腔隙性梗塞及一些白質病變，審查結果為非典型 AD，有腦中風之證據。

表一：台灣地區老人失智症經濟成本推估如表一所列

		直接成本	間接成本	個案平均成本	全國總成本
照護時間	替代成本法	46,726	313,443	360,169	89 億
高估計	替代成本法	46,726	270,701	317,427	78 億
	人力成本法	46,726	668,341	710,737	176 億
	人力成本法	46,726	263,292	310,018	77 億
照護時間	替代成本法	46,726	189,982	236,708	59 億
低估計	替代成本法	46,726	164,075	210,801	52 億
	人力成本法	46,726	405,090	447,486	111 億
	人力成本法	46,726	159,585	206,311	51 億

資料來源：周麗芳，政治大學學報

表二：全民健康保險藥品治療指引(台灣神經學醫學會建議案)

阿茲海默氏症治療藥品donepezil (如Aricept)，rivastigmine (如Exelon capsules) (90/10/1)

1. 神經科或精神科醫師依NINDS-ADRDA、DSM或ICD標準或其他診斷系統診斷為阿茲海默氏症或泛發性路易氏體失智症病患，並檢附「MMSE或CDR智能測驗結果」證明為輕度至中度失智症(MMSE 10~26分或CDR 1級及2級)。
2. 使用時需檢附資料：a. CT or MRI報告。b.實驗室檢驗CBC, VDRL, BUN, CRTN, GOT, GPT, T4, TSH。c.病歷摘要。d.阿茲海默氏症或泛發性路易氏體失智症診斷準則。e.MMSE或CDR智能測驗報告。f.若CT或MRI顯示有腦中風跡象，應提供哈金斯氏量表(Hachinski Ischemic Scale)。
3. 限神經科或精神科醫師使用，使用後每六個月由病患主治醫師依MMSE及CDR智能狀況評定是否續用；如MMSE較前一次治療時減少2分(不含)以上或CDR退步1級，則應停用。
4. 如有嚴重心臟傳導阻斷 (heart block) 之病患，不建議使用。

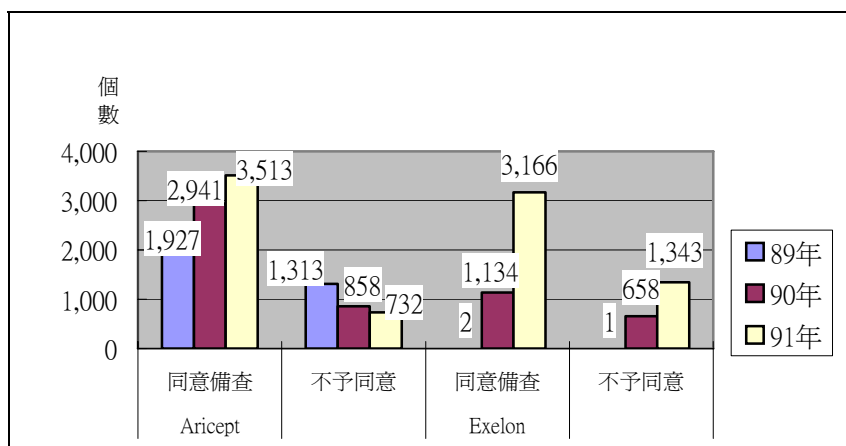
說明：目前有許多研究證明本類藥品對血管性失智症有明顯療效，故病人有小中風已經不需要視為排除條款。

到 26 分，治療 1 年後仍然有 23 分。不幸罹患腦中風，中風後 1 個月時 MMSE 只有 17 分，3 個月後 MMSE 恢復到 21 分。繼續申請使用 CHE-I 被拒絕。理由為有確實腦中風病史，且在腦中風後有明顯的智能衰退已是混合型(MIX)的痴呆症。一個病人有二種疾病，可以同時治療，何以在導致痴呆症有兩種病因時，卻不能同時治療。

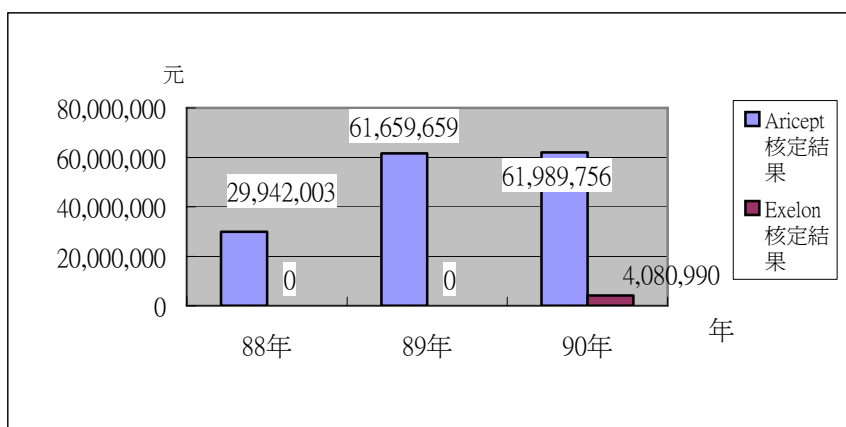
乙醯膽鹼酶抑制劑使用規範的第 3 條一直有爭議，到底是只要有腦中風即排除給藥或腦中風導致血管性失智症時才排除用藥。大多數評審委員取嚴格解釋以前者處理。然根據文獻 NINCDS-ADRDA 診斷為可能性 AD(probable AD)病人的病理解剖及 CT，可見到 10-40%有腦

病例二

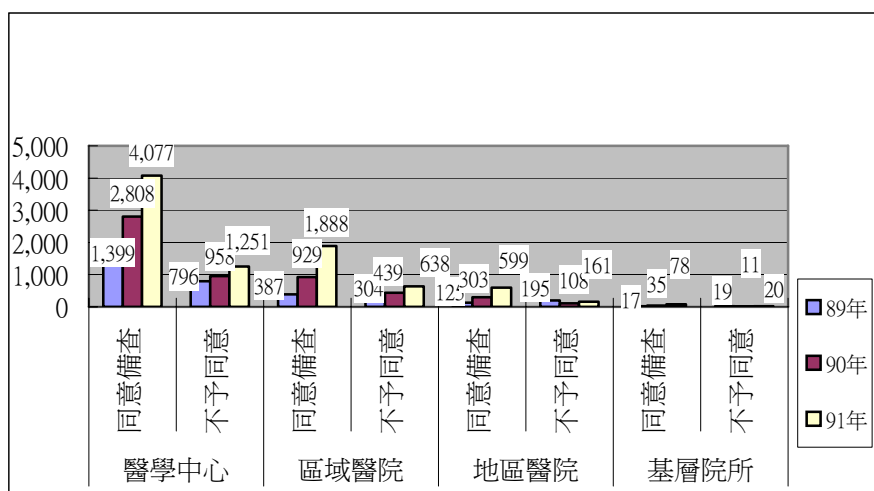
74 歲的蕭女士為一典型阿茲海默氏症病之



圖一：89-91 年阿茲海默氏症事前審查送核案件核准情形分析--依藥物區分



圖二：88-90 年阿茲海默氏症藥物申報金額



圖三：89-91 年阿茲海默氏症藥物審查事前審查送核案件核准情形分析--依層級分

梗塞的病變。所以 CT 的證據不能單獨來排除 AD 的診斷是一個學術上的常識，精神科醫學界乾脆不要求作 CT。更何況目前已有充份的證據明白顯示混合型(mixed AD 及 VaD)失智症，甚至是純粹的 VaD，CHE-I 也都有明確療效。經過經年的多次協調後，神經醫學界有一修正之共識，若 CT 只呈現 1-2 個腔隙性腦梗塞，病史無突發性智能變化，神經學檢查沒有局部病徵，即哈金斯氏缺血量表(Hachinski Ischemia Scale)為 AD(0~4 範圍)，則准予使用。

### 病例三

71 歲的姚先生，在失智症初期使有行動緩慢，多次跌倒的記錄，同時也有明顯幻覺。經詳細評估後，符合目前路易體性失智症(LBD)。由於目前已有充分證據顯示 CHE-I 對 LBD 有明顯療效，所以許多專家強烈建議，以 CHE-I 治療 LBD 類型的失智症。LBD 在過去 10 年來逐漸地從非典型 AD 到現在明確型成一單獨診斷類型，然而 DSM-IV 或 ICD-10 都還沒有獨立的診斷準則，所以許多醫師仍然以 AD 之診斷條件替 LBD 的病人申請 CHE-I。但隨著 LBD 診斷的明確與獨立出來，少數醫師堅持使用 LBD 來申請，也令審議醫師相當為難。因此我們建議，順應醫學發展，將 LBD 的診斷獨立出來，並修改使用規範准許 LBD 使用 CHE-I。(高雄醫學大學神經科劉景寬醫師)

### 推薦讀物

1. Birks JS, Melzer D: Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001190.
2. Coulson BS, Fenner SG, Almeida OP: Successful treatment of behavioural problems in dementia using a cholinesterase inhibitor: the ethical questions. *Aust N Z J Psychiatry* 2002;36:259-62.
3. Campbell S, Stephens S, Ballard C: Dementia with Lewy bodies: clinical features and treatment. *Drugs Aging* 2001;18:397-407.
4. Del Ser T, McKeith I, Anand R, et al: Dementia with lewy bodies: findings from an international multicentre study. *Int Geriatr Psychiatry* 2000;15:1034-45.
5. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:210-6.
6. Grace J, Daniel S, Stevens T, et al: Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies: an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001;13:199-205.
7. Bowler JV: FRCP, acetylcholinesterase inhibitors for vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. *Stroke* 2003;34:584.
8. Kertesz A: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:503-4.
9. Kumar V, Anand R, Messina J, et al: An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000;7:159-69.
10. Lanctot KL, Herrmann N: Donepezil for behavioural disorders associated with Lewy bodies: a case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:338-45.
11. Erkinjuntti, T, Kurz, A, Gauthier, et al: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial *Lancet* 2002;359(9314):1283-90.
12. Maclean LE, Collins CC, Byrne EJ: Dementia with Lewy bodies treated with rivastigmine: effects on cognition, neuropsychiatric symptoms, and sleep. *Int Psychogeriatr* 2001;13:277-88.

13. McKeith IG: Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002 ;180:144-7.
14. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al: Rivastigmine in subcortical vascular dementia: an open 22-month study. *J Neurol Sci* 2002; 15;203-204:141-6.
15. Olin J, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001747
16. Pratt RD, Perdomo CA: Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;977:513-22.
17. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review)
18. Robert P: Understanding and managing behavioural symptoms in Alzheimer's disease and related dementias: focus on rivastigmine. *Curr Med Res Opin* 2002;18:156-71.
19. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, et al: Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:794-802.
20. Swanberg MM, Cummings JL: Benefit-risk considerations in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Drug Saf* 2002;25:511-23.