Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

บทความพิเศษ / Special article

Received: 11 January 2019
Revised: 19 April 2019
Accepted: 30 April 2019

กลูคากอน-ไลค์ เป็ปไทด์-2 อนาล็อก ในการรักษาภาวะลำไส้สั้น

ทิพวรรณ ศิริเทียรทอง*, สุญาณี พงษ์ธนานิกร

*ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Glucagon-Like Peptide-2 Analog in Treatment of Short Bowel Syndrome

Tippawan Siritientong*, Suyanee Pongthananikorn

Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Thai JPEN 2019;1:2-9

บทคัดย่อ

เทดูกลูไทด์ (teduglutide) เป็นกลูคากอน-ไลค์ เป็ปไทด์-2 อนาล็อก ที่อนุมัติให้ใช้เพิ่มความสามารถของลำไส้ในการดูดซึมสารอาหารสำหรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปที่มีภาวะลำไส้สั้นและผ่านระยะลำไส้ปรับตัวหลังผ่าตัดมาแล้ว การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของ teduglutide ฉีดใต้ผิวหนังขนาด 0.05 มก./กก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ใหญ่ที่มีลำไส้สั้นและจำเป็นต้องได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ผลพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปจากปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ใช้เริ่มต้น ในกลุ่มที่ได้รับ teduglutide มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดจำนวนวันที่ให้สารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำตั้งแต่ 1 วันขึ้นไป ในกลุ่มที่ได้รับ teduglutide มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ความสามารถในการการดูดซึมของลำไส้ที่เพิ่มขึ้นและความต้องการสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่ลดลงนั้นสามารถคงไว้ได้ในระยะเวลาหนึ่งหลังหยุดใช้ยา ผลการใช้ teduglutide ในเด็กก็ให้ผลเช่นเดียวกัน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่ ปวดท้อง ปวดเกร็งช่องท้อง ท้องอืด ท้องเสีย คลื่นไส้อาเจียน เป็นต้น อย่างไรก็ตาม teduglutide มีราคาแพงและยังไม่มีความคุ้มทุนจากผลการวิเคราะห์ความคุ้มทุนประสิทธิผลโดยใช้ผลการศึกษาเชิงคลินิกที่มีในปัจจุบัน มีรายงานว่าการใช้ teduglutide เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด polyp หรือมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร จึงยังต้องการการติดตามความปลอดภัยในระยะยาวต่อไป

Abstract

Teduglutide, a glucagon-like peptide 2 analog, is approved to enhance the intestinal absorptive ability in short bowel syndrome patients aged 1 year, following a period of postsurgical intestinal adaptation. A 6-month, phase III study of subcutaneous teduglutide 0.05 mg/kg/d compared to placebo in adults with short bowel dependent on parenteral support

Corresponding author: Tippawan Siritientong, Department of Food and Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
Email: tippawan.s@pharm.chula.ac.th

(PS) showed that the number of patients who achieved a reduction in PS volume of 20% or more after drug initiation was significantly higher in the teduglutide group. A significantly greater proportion of the patients who had a reduction in one or more days on PS was also found in the teduglutide group compared with the placebo group. Increased intestinal absorptive ability and decreased PS requirement can be maintained for a period of time after discontinuing the drug. Similar results were also found in pediatric patients. Adverse effects were reported as abdominal pain, abdominal distension, flatulence, diarrhea, nausea, vomiting, etc. Teduglutide is relatively expensive and not yet considered cost-effective, according to a cost-effectiveness analysis based on current clinical studies. There have been some reports of teduglutide risk factors, such as of duodenal polyps or gastrointestinal cancers. Long-term safety surveillance is still required.

คำสำคัญ: เทดูกลูไทด์, ลำไส้สั้น, กลูคากอน-ไลค์ เป็ปไทด์, สารอาหารทางหลอดเลือดดำ

Keywords: teduglutide, short bowel, glucagon-like peptide, parenteral support

บทนำ

ภาวะลำไส้ล้มเหลว เป็นภาวะที่ลำไส้ไม่สามารถย่อยหรือดูดซึมสารอาหารได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายและจำเป็นต้องได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาสภาพปกติของการเจริญเติบโตและสมดุลของกระบวนการชีวเคมีต่าง ๆ ของร่างกาย ภาวะลำไส้ล้มเหลวแบ่งเป็น 5 ประเภทตามพยาธิสภาพ ได้แก่ ภาวะลำไส้สั้น ลำไส้รั่ว ลำไส้ไม่เคลื่อนไหว ลำไส้อุดตัน เยื่อบุลำไส้ทำงานผิดปกติ[1] โดยลำไส้สั้นเป็นภาวะลำไส้ล้มเหลวที่พบได้มากที่สุด พยาธิสภาพของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันตามตำแหน่งและความยาวของลำไส้ที่เหลืออยู่ เมื่อทางเดินอาหารบางส่วนถูกตัดออก พื้นที่ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการย่อยและดูดซึมสารอาหารจึงลดลง ผู้ป่วยจะดูดซึมสารอาหารจากทางเดินอาหารได้ลดลงจึงแสดงอาการท้องเสีย เสียสมดุลน้ำและเกลือแร่และเสี่ยงต่อการเกิดภาวะทุพโภชนาการ การรักษาต้องประยุกต์ใช้องค์ความรู้หลายด้านร่วมกัน ได้แก่ การปรับสมดุลน้ำและเกลือแร่ให้เหมาะสมตามสรีรวิทยาของลำไส้ที่เหลืออยู่ของผู้ป่วยเฉพาะราย วางแผนการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะทุพโภชนาการ ควรเริ่มให้อาหารผ่านทางเดินอาหารทันทีที่ผู้ป่วยสามารถรับประทานหรือใส่สายให้อาหารได้เพื่อกระตุ้นให้เกิดการปรับตัวของลำไส้ (intestinal adaptation) และลดการพึ่งพาสารอาหารจากหลอดเลือดดำให้น้อยที่สุด[2,3] นอกจากนี้ยังมีการพิจารณาให้ยาเพื่อควบคุมการเคลื่อนไหวของลำไส้ ลดปริมาณสารคัดหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร หรือกระตุ้นการปรับตัวของลำไส้ร่วมด้วย ได้แก่ การใช้ยากลุ่ม proton pump inhibitors เพื่อลดการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหาร การใช้ loperamide เพื่อลดอัตราการบีบตัวของลำไส้ อาจใช้ยากลุ่ม prokinetics เพื่อปรับการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร[4,5] ปัจจุบันมียากลุ่มใหม่ซึ่งเป็นทางเลือกเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้สั้น คือ ยากลุ่ม Glucagon-Like Peptide-2 (GLP-2) analog

คุณสมบัติของ GLP-2 analog

GLP-2 เป็นเป็ปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 33 ตัว ผลิตจากเซลล์แอล (L-cells) ในลำไส้และจากเซลล์บริเวณก้านสมองและระบบประสาทส่วนกลาง โดย L-cells จะหลั่ง GLP-2 มากขึ้นเมื่อมีสารอาหารภายในลำไส้ส่วน ileum โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรดไขมันสายยาวและคาร์โบไฮเดรต[6,7] GLP-2 ออกฤทธิ์ผ่านตัวรับเฉพาะบริเวณ pericryptal myofiroblasts ของลำไส้ ทำหน้าที่ลดปริมาณสารคัดหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร ชะลอการบีบตัวของลำไส้ เพิ่มระยะเวลาที่อาหารจะอยู่ในบริเวณที่มีการย่อยและดูดซึม เพิ่มการไหลเวียนของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงทางเดินอาหาร กระตุ้นการเจริญของเยื่อบุทางเดินอาหารจากบริเวณ crypts ของลำไส้ ทั้งยังเพิ่มความสามารถในการดูดซึมของเยื่อบุทางเดินลำไส้โดยเพิ่มพื้นที่

ผิวจากการที่ villi ยืดยาวออกไปและ crypts ลึกขึ้น[8,9] อย่างไรก็ตาม GLP-2 ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-IV) อย่างรวดเร็ว ได้เป็นสารที่มีฤทธิ์ลดลงอย่างมาก ค่าครึ่งชีวิตของ GLP-2 สั้นมาก ประมาณ 7 นาทีในคนสุขภาพดี[10] จึงมีการสังเคราะห์ด้วยเทคนิคการสร้างดีเอ็นเอสายผสม (recombinant DNA technology) จากเชื้อ *Escherichia coli* ได้สารใหม่ที่สามารถทนต่อเอนไซม์ดังกล่าวโดยแทนที่กรดอะมิโนตำแหน่งที่ 2 จากปลายไนโตรเจน (N-terminal) จาก alanine เป็น glycine ได้เป็น GLP-2 analog ซึ่งก็คือยา teduglutide ที่มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า GLP-2 ที่สังเคราะห์ในร่างกาย (ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 ชั่วโมงในคนสุขภาพดีและมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์เท่ากับร้อยละ 87 เมื่อฉีด teduglutide เข้าใต้ผิวหนัง[3,11])

Teduglutide ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วโดยมีค่าความเข้มข้นสูงสุดในร่างกายเท่ากับ 36 นาโนกรัม/มล. หลังจากฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 0.05 มก./กก. เป็นระยะเวลา 3-5 ชั่วโมง[11,12] ปริมาตรการกระจายค่อนข้างสูง (103 มล./กก.) สำหรับการเมแทบอลิซึมของ teduglutide จะผ่านปฏิกิริยา hydrolysis ได้เป็นเป็ปไทด์สายสั้นและกรดอะมิโน ถูกกำจัดออกทางไตเป็นหลัก จึงควรพิจารณาปรับขนาดยาลงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 50 มล./นาที หรือผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้าย ในขณะที่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับหรือในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป[12-14] ปัจจุบันยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาของยา teduglutide กับยาอื่น การทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า teduglutide ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P 450 isozymes และ P-glycoprotein ดังนั้นโอกาสเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา teduglutide กับยาอื่นค่อนข้างน้อย แต่ยุโรประบุคำเตือนเบื้องต้นว่ากรณีใช้ teduglutide ในผู้ป่วยที่รับประทานยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ควรมีการติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด[15] รายละเอียดโดยรวมเกี่ยวกับ teduglutide แสดงดังตารางที่ 1

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของ teduglutide ในผู้ป่วยลำไส้สั้น

การศึกษาเชิงคลินิกเกี่ยวกับการใช้ teduglutide ในผู้ป่วยลำไส้สั้นมีการประเมินตัวแปรแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ตัวแปรที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ ปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ผู้ป่วยได้รับ (PN volume) จำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา (responder ซึ่งหมายถึง จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปจากปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ใช้เริ่มต้น ก่อนได้รับ teduglutide) จำนวนผู้ป่วยที่สามารถหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้และการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่

การศึกษาเชิงคลินิกการศึกษาแรก phase III แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Teduglutide 004 trial) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ลำไส้สั้นซึ่งต้องการสารอาหารทางหลอดเลือดดำอย่างน้อย 3 วันต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป จำนวน 83 คน[16] โดยสุ่มเป็น 3 กลุ่มให้ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 หรือ 0.10 มก./กก./วัน หรือยาหลอก ฉีดใต้ผิวหนังเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน มีจำนวนผู้ป่วยร้อยละ 45.7 ที่สามารถลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปจากปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ใช้เริ่มต้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.10 มก./กก./วัน หรือยาหลอก มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปร้อยละ 25 และร้อยละ 6 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อยาไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (no dose-response relationship) หรืออาจเกิดจากการที่ลักษณะก่อนเข้าร่วมการวิจัยของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาขนาดสูงต้องการสารอาหารทางหลอดเลือดดำมากกว่ากลุ่มอื่นๆ (มีความรุนแรงของภาวะลำไส้สั้นที่มากกว่า) การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide มี villi ในเยื่อบุลำไส้ยาวขึ้นและมีมวลกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลเกี่ยวกับ teduglutide

หัวข้อ	รายละเอียด
คุณสมบัติ	Recombinant GLP-2 analog สูตรเคมี C164H252N44O55S
ชื่อการค้าที่มีในท้องตลาด	Gattex®, Revestive®
ข้อบ่งใช้	สำหรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปที่มีภาวะลำไส้สั้นและผ่านระยะลำไส้ปรับตัวหลังผ่าตัด (post-surgical intestinal adaptation) มาแล้ว เพื่อเพิ่มความสามารถของลำไส้ในการดูดซึมสารอาหาร
ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวังการใช้[13]	ผู้ป่วยที่สงสัยหรือมีประวัติมะเร็ง โดยเฉพาะมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร - ควรส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนักก่อนเริ่มให้ยา ควรผ่าตัด polyp ออกก่อนเริ่มยาอย่างน้อย 6 เดือน และส่องกล้องตรวจเป็นระยะอย่างน้อยทุก 5 ปี ผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้อุดตัน - หากพบในระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย teduglutide ควรหยุดยาชั่วคราวจนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้น ผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับทางเดินน้ำดีหรือตับอ่อน - ควรประเมินค่าชีวเคมีที่เกี่ยวข้องก่อนเริ่มยาและระหว่างได้รับยาอย่างน้อยทุก 6 เดือน ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินหรือจำเป็นต้องจำกัดน้ำ - ควรประเมินปริมาตรสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างใกล้ชิดในระหว่างที่ได้รับ teduglutide โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ - ควรติดตามระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด
ขนาดและการบริหารยา	ฉีดใต้ผิวหนังขนาด 0.05 มก./กก. วันละครั้ง
กลไกการออกฤทธิ์	ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับ GLP-2 ที่สังเคราะห์ในร่างกาย โดยจับกับตัวรับ GLP-2 ในลำไส้ ซึ่งพบมากในบริเวณ jejunum, ileum, colon ช่วยลดปริมาณสารคัดหลั่งเข้าสู่ทางเดินอาหาร ชะลอการบีบตัวของลำไส้ เพิ่มระยะเวลาที่อาหารจะอยู่ในบริเวณที่มีการย่อยและดูดซึม เพิ่มการไหลเวียนของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงทางเดินอาหาร กระตุ้นการเจริญของเยื่อบุทางเดินอาหารจากบริเวณ crypts ของลำไส้ ทั้งยังเพิ่มความสามารถในการดูดซึมของเยื่อบุทางเดินลำไส้โดยเพิ่มพื้นที่ผิวจากการที่ villi ยืดยาวออกไปและ crypts ลึกขึ้น
ผลทางคลินิก	ลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ ลดจำนวนวันที่ให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ
อาการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide มากกว่ากลุ่มยาหลอก	เกิดอาการแทรกซ้อนของ GI stoma เลือดออกทางผิวหนัง ปวดท้อง ปวดเกร็งช่องท้อง ท้องอืด ท้องเสีย คลื่นไส้อาเจียน fluid overload การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบน ไอ นอนไม่หลับ

GLP-2, glucagon - like peptide-2; GI stoma, gastrointestinal stoma

เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide จำนวน 3 คน สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารอย่างเพียงพอและหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ท้องผูก คลื่นไส้ ตับอ่อนอักเสบ ลำไส้เล็กอุดตัน และติดเชื้อที่สายสวน ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม แต่มีรายงานอาการโคม่า การรับรสผิดปกติและภาวะนอนหลับมากในผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน จำนวน 1 ราย หลังจากนั้นมีโครงการศึกษาเชิงคลินิกของ teduglutide ชื่อ Study of Teduglutide Effectiveness in Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome Subjects [STEPS] ประกอบด้วย STEPS, STEPS-2 และ STEPS-3 ตามลำดับ ดังนี้

STEPS เป็นการศึกษาเชิงคลินิก phase III แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดยลักษณะของผู้เข้าร่วมงานวิจัยเช่นเดียวกับ Teduglutide 004 trial จำนวนทั้งหมด 86 คน[17] สุ่มเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน หรือยาหลอก ฉีดใต้ผิวหนังเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปจากปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ใช้เริ่มต้น ในกลุ่มที่ได้รับ teduglutide มีเท่ากับ 27 คนจาก 43 คน (ร้อยละ 62.8) ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มยาหลอก (ร้อยละ 30) อย่างมีนัยสำคัญ (p=0.002) ต่อมา STEP-2 ออกแบบการวิจัยเป็น open-labeled phase III ซึ่งเป็นการติดตามผู้ป่วยที่ครบระยะการวิจัยของ STEPS แล้วต่อเนื่องอีก 2 ปี[18] การศึกษานี้มีผู้ป่วยลำไส้สั้นทั้งหมด 88 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน ต่อเนื่องจากการศึกษา STEPS จำนวน 37 คน (กลุ่ม TED-TED) ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาหลอกในการศึกษา STEPS แต่มาเริ่มยา teduglutide ในการศึกษา STEPS-2 จำนวน 39 คน (กลุ่ม PBO-TED) และผู้ป่วยใหม่ที่เพิ่งเข้าร่วมการวิจัยและเริ่มยา teduglutide จำนวน 12 คน (กลุ่ม NT-TED) กำหนดให้ใช้ teduglutide ตามขนาดที่กำหนดทุกวันต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนครบระยะเวลาที่ศึกษาจำนวน 65 คน จำนวนผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาตรการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปจากปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ใช้เริ่มต้น ในกลุ่ม TED-TED เท่ากับ 28 คนจาก 30 คน (ร้อยละ 93) ในกลุ่ม PBO-TED เท่ากับ 16 คนจาก 29 คน (ร้อยละ 55) และในกลุ่ม NT-TED จำนวน 4 คนจาก 6 คน (ร้อยละ 67) นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถลดปริมาตรสารอาหารทางหลอดดำได้มากที่สุดในผู้ป่วยกลุ่ม TED-TED (7.6 ลิตร/สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 66 จากปริมาตรเริ่มต้น) ในขณะที่ปริมาตรสารอาหารทางหลอดดำที่ลดลงของผู้ป่วยกลุ่ม PBO-TED และกลุ่ม NT-TED ไม่แตกต่างกัน (3.1 และ 4.0 ลิตร/สัปดาห์ ตามลำดับ) โดยรวมแล้วมีผู้ป่วยจำนวน 13 คนที่สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารอย่างเพียงพอและหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษานี้ ได้แก่ ปวดท้อง ปวดเกร็งช่องท้อง ติดเชื้อที่สายสวน ติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ ติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน น้ำหนักลด อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ท้องอืด เป็นต้น

STEP-3 เป็น open-labeled phase III ซึ่งเป็นการติดตามผู้ป่วยที่ครบระยะการวิจัยของ STEPS-2 แล้วต่อเนื่องอีก 1 ปี[19] การศึกษานี้มีผู้ป่วยลำไส้สั้นเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 14 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน ต่อเนื่องจากการศึกษา STEP และ STEPS-2 จำนวน 5 คน (กลุ่ม TED-TED) และผู้ป่วยที่เพิ่งมาเริ่มยา teduglutide ในการศึกษา STEPS-2 จำนวน 9 คน (กลุ่ม NT/PBO-TED) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจนครบระยะเวลาที่ศึกษามีจำนวน 13 คน ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มต้องการปริมาตรสารอาหารทางหลอดดำลดลงประมาณร้อยละ 50 จากปริมาตรสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ใช้เริ่มต้น มีผู้ป่วยจำนวน 2 คนที่สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารอย่างเพียงพอและหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วย 2 คนที่สามารถหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำตั้งแต่การศึกษา STEP-2 ยังคงสามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารอย่างเพียงพอและหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ต่อเนื่อง

ในการศึกษา STEP-3 อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงาน ได้แก่ ท้องเสีย ติดเชื้อที่สายสวน หายใจลำบาก น้ำหนักลด เป็นต้น เมื่อพิจารณาผลการศึกษา Teduglutide 004 trial และทั้ง 3 STEPS รวมกันแล้ว พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 16 คนจากทั้งหมด 134 คน (ร้อยละ 12) ที่สามารถหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้เมื่อได้รับการรักษาด้วย teduglutide เป็นระยะเวลา 89 สัปดาห์[20] ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ต้องการสารอาหารทางหลอดเลือดดำปริมาตรสูงก่อนเริ่มยา ซึ่งมักเป็นผู้ป่วยลำไส้สั้นลักษณะที่มี jejunostomy หรือ ileostomy จะตอบสนองต่อยาได้ดี และหลังใช้ยา teduglutide แล้ว ผู้ป่วยอาจต้องการสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำน้อยลง จึงควรติดตามการเปลี่ยนปริมาตรสารอาหารที่ให้ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดทุกวัน[21] ด้านความปลอดภัย ปัจจุบันมีรายงานการเกิด polyp ในลำไส้หลายตำแหน่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย teduglutide ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 26 เดือน[22] และพบ polyp ในลำไส้ของผู้ป่วยในการศึกษา STEPS จำนวน 9 คน[23] แต่ยังไม่มีรายงานการเกิดมะเร็งในทางเดินอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับ teduglutide ดังนั้นจึงเป็นคำเตือนว่าไม่ควรใช้ teduglutide ในผู้ป่วยที่สงสัยหรือมีประวัติมะเร็งมาก่อน โดยเฉพาะมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร หากพิจารณาว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยา teduglutide ได้ ควรมีการส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนักก่อนการรักษาและประเมินซ้ำทุก 6 เดือน

ผลการศึกษาในผู้ป่วยเด็ก

การศึกษา open-labelled cohort trial ในเด็กที่มีลำไส้สั้นจำนวน 42 คน[24] แบ่งเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ teduglutide ขนาด 0.0125 มก./กก./วัน จำนวน 8 คน กลุ่มที่ 2 ได้รับ teduglutide ขนาด 0.025 มก./กก./วัน จำนวน 14 คน กลุ่มที่ 3 ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน จำนวน 15 คน และกลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยา จำนวน 5 คน ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 3 เดือน เมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.025 มก./กก./วัน ต้องการปริมาตรสารอาหารและพลังงานที่ให้ทางหลอดดำลดลงร้อยละ 41 และ 45 ตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน ต้องการปริมาตรสารอาหารและพลังงานที่ให้ทางหลอดดำลดลงร้อยละ 25 และ 52 ตามลำดับ ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงความต้องการปริมาตรสารอาหารและพลังงานที่ให้ทางหลอดดำในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.0125 มก./กก./วัน และกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ teduglutide ขนาด 0.05 มก./กก./วัน สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารได้เพิ่มขึ้นร้อยละ 40 ซึ่งมากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอื่นๆ ผู้ป่วยเด็กจำนวน 4 คนที่สามารถรับอาหารผ่านทางเดินอาหารอย่างเพียงพอและหยุดการให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำได้ โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.025 และ 0.05 มก./กก./วัน จำนวน 1 คนและ 3 คน ตามลำดับ รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 0.025 และ 0.05 มก./กก./วัน ได้แก่ คลื่นไส้อาเจียน อ่อนแรง มีไข้ ติดเชื้อที่สายสวน เป็นต้น

สถานะของ teduglutide ในปัจจุบันและค่าใช้จ่าย

Teduglutide ฉีดใต้ผิวหนังในขนาด 0.05 มก./กก./วัน ได้รับการอนุมัติโดย US FDA ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2012 ให้ใช้เพิ่มความสามารถของลำไส้ในการดูดซึมสารอาหารสำหรับผู้ใหญ่ที่มีภาวะลำไส้สั้นและต้องการสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ยาดังกล่าวได้รับการอนุมัติโดย European Medicines Agency ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2012 ให้ใช้เพิ่มความสามารถของลำไส้ในการดูดซึมสารอาหารในผู้ใหญ่และ ในปี ค.ศ. 2016 ให้ใช้ในเด็กอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปที่มีภาวะลำไส้สั้นและต้องการสารอาหารทางหลอดเลือดดำ ทั้งนี้ยังไม่มีการนำ teduglutide มาใช้หรือจำหน่ายในประเทศไทย แต่ปัจจุบันมีการศึกษาเชิงคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ teduglutide ในผู้ป่วยเด็กชาวญี่ปุ่นที่มีภาวะลำไส้สั้นซึ่งกำลังดำเนินการวิจัยอยู่และคาดว่าจะเสร็จสิ้นภายในปี ค.ศ. 2019[26,27]

สำหรับค่าใช้จ่ายของการใช้ teduglutide ต่อผู้ป่วย 1 คนต่อปี มีรายงานว่าประมาณ 300,000 USD[25] โดยในยุโรปมีค่าใช้จ่ายต่อผู้ป่วย 1 คนต่อปีประมาณ 230,000 ยูโรในผู้ใหญ่ และ 115,000 ยูโรในเด็ก[28] การวิเคราะห์ความคุ้มทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis)

จากผลการศึกษาเชิงคลินิกที่มีในปัจจุบัน teduglutide ยังไม่ได้รับการพิจารณาให้มีความคุ้มทุนสำหรับรักษาผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไปที่มีภาวะลำไส้สั้น จึงยังไม่อยู่ในรายการยาที่อนุมัติการเบิกจ่ายสิทธิการรักษาในยุโรป[28]

กล่าวโดยสรุป จากการศึกษาเชิงคลินิกในปัจจุบันพบว่าการใช้ teduglutide ซึ่งเป็น GLP-2 analog พบผลดีในการรักษาผู้ป่วยลำไส้สั้นที่จำเป็นต้องได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำทั้งระยะสั้นและระยะยาว โดยสามารถลดปริมาตรของสารอาหารทางหลอดเลือดดำที่ให้แก่ผู้ป่วย เพิ่มปริมาตรอาหารที่ให้ผ่านทางเดินอาหารและมีผู้ป่วยที่สามารถหยุดการใช้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตาม จากการที่ teduglutide กระตุ้นตัวรับ GLP-2 นอกจากจะมีผลกระตุ้นการเจริญของเยื่อบุทางเดินอาหาร ยังเสี่ยงต่อการเกิด polyp ในเยื่อบุลำไส้ จึงมีข้อแนะนำให้ส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่และทวารหนักก่อน ระหว่างและหลังจากรักษาด้วย teduglutide เพื่อเฝ้าระวังการเกิดมะเร็งในทางเดินอาหารต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clin Nutr. 2015;34(2):171-80.
2. Warner BW. The pathogenesis of resection-associated intestinal adaptation. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2(4):429-38.
3. Jeppesen PB. Teduglutide, a novel glucagon-like peptide 2 analog, in the treatment of patients with short bowel syndrome. Therap Adv Gastroenterol. 2012;5(3):159-71.
4. Rintala RJ, Pakarinen M, Wester T. Current Concepts of Intestinal Failure. AG, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. ISBN 978-3-319-42551-1
5. Duggan CP, Jaksic T. Pediatric intestinal failure. NEJM. 2017;377(7): 666-75.
6. Dimitriadis GK, Miras AD. Glucagon-like peptide-2 (GLP-2). In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition). Oxford: Academic Press; 2018. p. 561-4.
7. Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. Can J Physiol Pharmacol. 2003;81(11): 1005-12.
8. Warner BW. Adaptation: paradigm for the gut and an academic career. J Pediatr Surg. 2013;48(1):20-6.
9. Baldassano S, Amato A, Cappello F, Rappa F, Mulè F. Glucagon-like peptide-2 and mouse intestinal adaptation to a high-fat diet. J Endocrinol. 2013;217(1):11-20.
10. Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB, et al. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(8):2884-8.
11. Marier JF, Beliveau M, Mouksassi MS, Shaw P, Cyran J, Kesavan J, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of teduglutide, a glucagon-like peptide-2 (GLP-2) analog, following multiple ascending subcutaneous administrations in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2008; 48(11):1289-99.
12. Burness CB, McCormack PL. Teduglutide: A review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome. Drugs. 2013;73(9): 935-47.
13. McKeage K. Teduglutide: A guide to its use in short bowel syndrome. Clin Drug Investig. 2015;35(5):335-40.
14. Kim ES, Keam SJ. Teduglutide: A review in short bowel syndrome. Drugs. 2017;77(3):345-52.
15. European Medicine Agency. Revestive: EPAR product information; summary of product characteristics. 2018 [cited 2019/01/09]. Available from: https://www. ema.europa.eu/documents/product-information/revestive-epar-product-information_en.pdf
16. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJD. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut. 2011;60(7):902-14.
17. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe SJD, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterol. 2012; 143(6):1473-81.
18. Schwartz LK, O'Keefe SJD, Fujioka

K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape U-F, et al. Long-term teduglutide for the treatment of patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2016;7:e142.

19. Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee H-M, Ziegler TR. Reduction of parenteral nutrition and hydration support and safety with long-term teduglutide treatment in patients with short bowel syndrome-associated intestinal failure: STEPS-3 study. Nutr Clin Prac. 2018;33(4): 520-7.
20. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, Gabe S, et al. Independence from parenteral nutrition and intravenous fluid support during treatment with teduglutide among patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017; 41(6):946-51.
21. Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee H-M, Olivier C. Factors associated with response to teduglutide in patients with short-bowel syndrome and intestinal failure. Gastroenterol. 2018; 154(4):874-85.
22. Ukleja A, Alkhairi B, Bejarano P, Podugu A. De novo development of hamartomatous duodenal polyps in a patient with short bowel syndrome during teduglutide therapy: A case report. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018;42(3): 658-60.
23. Rudzki S, Armstrong D, Jeppesen PB, Forbes A, Lee HM. MON-P083: Post HOC analysis of polyps in 9 short bowel syndrome patients treated with teduglutide. Clin Nutr. 2016; 35:S183-S4.
24. Carter BA, Cohran VC, Cole CR, Corkins MR, Dimmitt RA, Duggan C, et al. Outcomes from a 12-Week, open-label, multicenter clinical trial of teduglutide in pediatric short bowel syndrome. J Pediatr. 2017; 181:102-11.e5.
25. Vipperla K, O'Keefe SJ. Targeted therapy of short-bowel syndrome with teduglutide: the new kid on the block. Clin Exp Gastroenterol. 2014; 7:489-95.
26. Shire. Study in Japanese pediatric subjects with short bowel syndrome (SBS) who are dependent on parenteral support. [cited 2019/04/19]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02980666.
27. Shire. A study in Japanese children with short bowel syndrome who completed SHP633-302. [cited 2019/04/19]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03268811.
28. National Centre for Pharmacoeconomics. Cost-effectiveness of teduglutide (Revestive(r)) for the treatment of patients aged one year and above with short bowel syndrome. 2018 [cited 2019/01/10]. Available from: http://www.ncpe. ie/wp-content/uploads/2017/04/Summary-for-website-16.03. 2018.pdf.