

# 短腸症候群治療新藥 Teduglutide

葉盈池 吳奕璋

## 一、前言

短腸症候群(short bowel syndrome; SBS)是一嚴重且可能失能的疾病狀態，主要是小腸的長度不足或重要功能缺損，而造成營養物質與水份無法吸收；成人的短腸症候群常見原因與腸道手術大量切除有關，例如：血管性疾病、克隆氏症(Crohns disease)、外傷或癌症，其常見症狀包括腹瀉、脂肪性下痢、腹痛、電解質不平衡、脫水及營養不良。

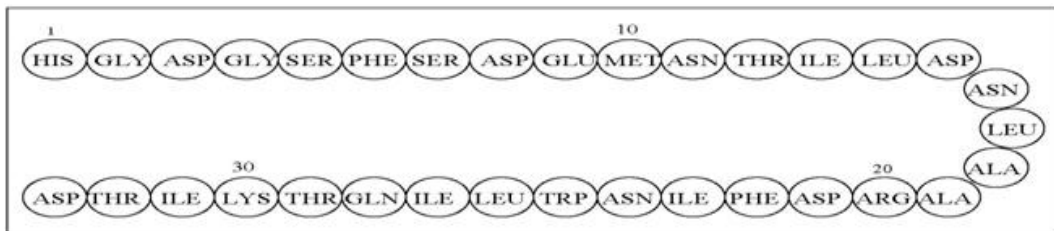
目前的治療方法除症狀處理外，主

要是藉由全靜脈營養輸液(total parenteral nutrition; TPN)來供給身體所需養分與水份，但需注意可能引起導管感染、靜脈栓塞或電解質不平衡及肝功能異常的併發症，將影響病患的生活品質；直至2012年年底，美國食品藥物管理局核准上市的teduglutide(Gattex®)可望減少病患對全靜脈營養輸液的依賴，唯台灣尚未引進。

## 二、Teduglutide的作用機轉與適應症

Teduglutide由33個胺基酸所組成(圖一)，屬於glucagon-like peptide-2(GLP-2)類似物，是利用重組基因技術製成，目前被美國食品藥物管理局(FDA)核准用

長於期治療成人之短腸症候群。主要機轉可能藉由促進腸粘膜的修復與生長、增加腸道血流和減少胃酸分泌及胃腸蠕動，而恢復腸道的結構和功能。



圖一、teduglutide之結構

### 三、Teduglutide的藥物及藥效動力學

對健康受試者，皮下注射 teduglutide 其絕對生體可用率達88%，血漿濃度最高值出現在給藥3到5小時後，而對短腸症候群患者皮下注射 teduglutide 0.05 mg/kg，平均最高血漿濃度為36 ng/ml 以及曲線下面積 (area under curve; AUC) 為 0.15  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ，teduglutide 並不會因為多次投藥而產生蓄積；對健康受試者，本藥分布體積為103 mL/kg，與人體血流量類似，顯示本藥不會廣泛分佈，而是停留在血管內腔室 (intravascular compartment)。

目前並沒有研究 teduglutide 於人體之代謝途徑，因 teduglutide 為胜肽結構，因此並非透過 cytochrome P450 或尿核苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase; UGT)

代謝，可能與內生性GLP-2藉由異化代謝路徑 (catabolic pathway) 相同，利用水解降解成小分子胜肽與氨基酸。在人體靜脈注射 teduglutide 後，血漿清除率為123 mL/h/kg，幾乎等同於腎絲球過濾率，證實 teduglutide 主要透過腎臟排除，在健康受試者的半衰期是2小時，在短腸症候群患者則為1.3小時。對不同程度腎功能不良患者的研究顯示，藥物排除半衰期約1.4~2.2小時，與健康受試者並無差異；但AUC與最高血中濃度在腎功能中重度不良約為健康受試者1.5倍，用於末期腎病變患者 (end-stage renal disease) 則為健康受試者2倍以上，因此認為中至重度腎功能不良與末期腎病變患者，應降低一半建議劑量。

### 五、臨床使用經驗

在一項針對成人短腸症候群且腸道功能受損的隨機分派、雙盲、多中心、安慰劑對照之臨床試驗，病患分別投與 teduglutide 0.05 mg/kg/day (n=43) 或安慰劑 (n=43) 追蹤24週。主要試驗終點為有反應 (20至24週時靜脈營養需求降低20-100%) 的病患數，結果顯示，teduglutide 組之有反應病患數顯著高於安慰劑組 (62.8% 比上 30.2%,  $p=0.002$ )，對靜脈營養需求降低之比例，teduglutide 治療組也顯著高於

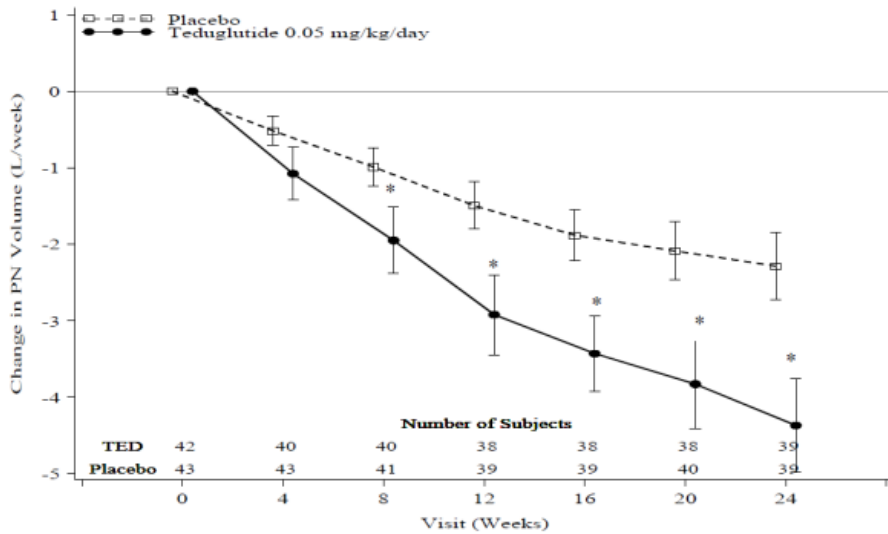
安慰劑組 (32% 比上 21%,  $p=0.025$ )；第24週時 teduglutide 組靜脈營養需求下降量平均為  $4.4\pm 3.8$  L/wk，而安慰劑組為  $2.3\pm 2.7$  L/wk ( $p < 0.001$ ) (圖二)，進一步分析第24週時營養需求降低20-100%的比例，teduglutide 組仍顯著高於安慰劑組 (77% 比上 46%,  $p=0.01$ )。

而在2013年10月，美國胃腸醫學學院 (American College of Gastroenterology; ACG) 年會所發表為期2年的長期研究

(Long-term Safety and Efficacy of Teduglutide for the Treatment of Intestinal Failure Associated with Short Bowel Syndrome: Final Results of the Steps-2 Study, a 2-year, Multicenter, Open-label Clinical Trial) 摘要也顯示，投與 teduglutide 超過一年，能顯著降低成人 SBS 患者靜脈營養需求以及每周投與靜脈營養輸液的天數。

短期臨床試驗中，teduglutide 的耐受性良好，最常見的不良反應為腹痛

(30~38%)、上呼吸道感染(12~26%)、噁心(18~25%)、腹脹(14~20%)、小腸造口併發症(17%)、嘔吐(12%)、注射部位疼痛(12~22%)、體液容積過高(12%)等，在長期研究也觀察到一致的結果。但因 teduglutide 本身具有細胞複製與生長的作用，在臨床試驗中也有少數個案發生癌症，因此不建議 teduglutide 用於活動性腸胃道癌症(active gastrointestinal malignancy)之患者。



L=liter; SE=standard error, TED=teduglutide  
\* p < 0.05

圖二、第24週時teduglutide與安慰劑組之絕對靜脈營養需求下降量平均值

## 七、特殊族群

在臨床試驗中，teduglutide 用於中度至嚴重腎功能不全 (Clcr. <50 ml/min) 或 ESRD 患者，其最大血中濃度及 AUC 可提高至兩倍，因此建議劑量減半給藥，但使用於輕度腎功能不全患者，不需調整劑量。

肝功能不全部分，目前沒有使用於嚴重肝功能不全之臨床經驗，輕中度肝功能不全(Child-Pugh class B)則不需調整建議劑量。

在目前的臨床試驗中，超過65歲的患者，並未觀察到其療效反應及安全性與較年輕之受試者有顯著差異，因此並不需要調整劑量。

本品懷孕分級為B級，但因不確定是否會分泌至乳汁當中，因此不建議哺乳時給藥或是給藥期間建議停止哺乳。

## 八、臨床用途與建議劑量

美國食品藥物管理局核准 teduglutide 用於靜脈營養輸液依賴之短腸症候群成人病患。建議劑量為每天一次皮下注射 0.05 mg/kg，應於每日交換不同注射部位，可注射於大腿、上臂與腹部，但不可血管內給藥或肌肉注射。如果忘記給藥，應在當天儘快補施打，切勿於一天內投與兩次劑量。一旦發生下列不良反應時，就要重新評估是否使用 teduglutide：

(1) 腫瘤：因 teduglutide 可能促進腫瘤

細胞生長，因此在給藥前(6個月內)應做大腸鏡，移除大腸直腸息肉，並定期追蹤；

如果在給藥後發生腸道腫瘤，則應停藥  
(2) 腸阻塞：一旦發生腸阻塞應暫時停止 teduglutide 治療

(3) 膽道與胰臟疾病：建議給藥前應抽血檢查 bilirubin、alkaline phosphatase、lipase、amylase，並於每六個月追蹤一次

(4) 體液過多：特別是有心血管疾病之病患需特別監控體液與電解質變化

## 九、衛教重點

本品為乾粉劑型，應保存於 2~8°C，配置時加入附於包裝內之無菌注射用水，靜置 30 秒後在手掌內緩慢轉動 15 秒，切勿震搖；衛教時應告知病人 teduglutide 必須按照醫師指示給藥，切勿於一天內給予兩次劑量。給藥初期較容易發生腹痛或造口腫脹，因此應注意腹痛與噁心嘔吐症狀，另外若出現發燒、眼白變黃、深色尿液或黃疸，也需注意是否為膽囊炎、膽石症、

膽管炎或胰臟疾病，特別在給藥時要注意是否有體重增加、足踝水腫跟呼吸喘情形，因為可能與體液過多或心臟代償有關；目前雖沒有特別交互作用的報告，但本品仍可能增加口服藥物的吸收，在之前的臨床試驗中，有個案同時服用 benzodiazepines 造成意識改變，因此建議投與此類口服藥時應緩慢增加劑量，另外是治療區間狹窄的藥物，也必須注意劑量調整。

## 十、藥品風險評估暨管控計畫(risk evaluation and mitigation strategy; REMS)

因teduglutide具有增加腫瘤細胞與大腸息肉生長的風險，且可能引發腸阻塞、膽道與胰臟疾病，因此美國食品藥物管理局要求藥廠提供藥品風險評估暨管控計畫，以確保病患於使用益處高於風險的情況下給藥；內容包含病患用藥說明書

(medication guide)、醫療人員通知(communication plan)與特殊風險預防措施(elements to assure safe use)，明確指出使用teduglutide的嚴重風險、如何選擇適當病患及應監測項目、醫療人員訓練計畫、不良反應通報等，以保障用藥安全。

## 十一、結語

Teduglutide用於治療短腸症候群屬於新作用機轉的藥物，可以降低病患對靜脈營養的需求，而提高病患的生活品質，且

耐受性良好；但需要更多研究確認本品給藥時機及停藥後療效的影響。

## 十二、參考資料

1. Package insert of teduglutide. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=66b69c1e-b25c-44d3-b5ff-1c1de9a516fa> Accessibility verified January, 2013.
2. Wilhelm SM, Lipari M, Kulik JK, et al. Teduglutide for the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Ann Pharmacother.* 2014;48(9):1209-1213.
3. 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.
4. <http://www.iffgd.org/site/news-events/news/industry-news/gattex>
5. REMS from <http://www.fda.gov.rpa.skh.org.tw:81/downloads/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM333243.pdf>