

基于 FAERS 数据库对超声造影剂注射用六氟化硫微泡上市后药品不良事件的信号挖掘

林 娴 陈雪松 刘丽娟 任 冉 徐晓红

摘要 **目的** 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库进行分析, 挖掘超声造影剂注射用六氟化硫微泡的药品不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全用药提供参考。**方法** 提取 2015~2023 年 FAERS 数据库所有上报的注射用六氟化硫微泡相关 ADE 报告, 采用报告比值比 (ROR) 法、比例报告比值比 (PRR) 法、贝叶斯置信度置信递进神经网络法 (BCPNN) 和经验贝叶斯几何平均数 (EBGM) 算法对 ADE 进行分析, 并挖掘其说明书未标注的 ADE。**结果** 共提取 12 178 164 份来自 FAERS 数据库的 ADE 报告, 其中注射用六氟化硫微泡被确定为可疑药品的 ADE 报告为 1079 份。患者性别以男性为主 (56.35%), 上报国籍以美国为主 (86.28%)。导致的 ADE 主要针对 16 个系统/器官分类, 以各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、呼吸系统、免疫系统疾病及心脏器官疾病为主, ADE 风险信号与药品说明书基本一致。同时挖掘到了说明书未收录的不良反应, 包括眼器官疾病、肾脏及泌尿系统疾病、耳及迷路类疾病、感染及侵袭类疾病 (ROR=0.61、0.36、0.72、0.03), 但高风险信号均较低。严重 ADE 结局多为危及生命 (23.2%) 及住院治疗 (23.04%), 存在 4.69% 的死亡 ADE 报告情况。**结论** 超声造影剂注射用六氟化硫微泡较为安全, 实际应用存在部分说明书未收录的不良反应, 建议临床实际应用过程中应严格把握禁忌证、注意事项及加强监护。

关键词 注射用六氟化硫微泡; FAERS 数据库; 药品不良事件

[中图分类号] R954

[文献标识码] A

Signal mining of post-marketing adverse drug events for the ultrasound contrast agent sulphur hexafluoride based on the FAERS database

LIN Xian, CHEN Xuesong, LIU Lijuan, REN Ran, XU Xiaohong

Department of Ultrasound Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong 524001, China

ABSTRACT **Objective** To conduct an analysis based on the U.S. food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) to mine the adverse drug event signals of the ultrasound contrast agent sulphur hexafluoride, and to provide the reference for safe clinical use. **Methods** All reported sulphur hexafluoride adverse drug event reports (ADE) from 2015 to 2023 in the FAERS database were extracted, and the ADE were analyzed by the report-to-ratio (ROR) method, the proportionate report-to-ratio (PRR) method, the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method, the empirical Bayesian geometric mean (EBGM) algorithm, and the ADE that not labelled in the instructions were explored. **Results** A total of 12 178 164 ADE from the FAERS database were extracted. Of these ADE, sulphur hexafluoride was identified as the main suspected drug in 1079 ADE. Patient gender was predominantly male (56.35%) and reported nationality was predominantly American (86.28%). The resulting ADE were mainly for 16 system-organ classifications, with various neurological disorders, systemic disorders and various reactions at the site of administration, respiratory system, immune system disorders, and cardiac organ disorders being the main ones, and the ADE risk signals were generally consistent with the drug instructions. While adverse reactions not included in the instructions were extracted, including eye organ diseases, renal and urinary system diseases, ear and labyrinthine disorders and infections and invasive diseases (ROR=0.61, 0.36, 0.72, 0.03), but the high risk signals were low. Severe ADE outcomes were mostly life-threatening (23.2%) and hospitalisation (23.04%), and there were 4.69% of fatal ADE.

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2021148); 湛江市非资助课题 (200722114920577)

作者单位: 524001 广东省湛江市, 广东医科大学附属第一医院超声医学科

通讯作者: 徐晓红, Email: 13828297586@139.com

Conclusion Contrast agent sulphur hexafluoride is relatively safe, and the actual application of some of the instructions are not included in the adverse reactions, and it is recommended that contraindications, precautions, and supervision should be strictly grasped in the process of actual clinical application.

KEY WORDS Sulfur hexafluoride; FAERS database; Adverse drug events

注射用六氟化硫微泡(商品名:声诺维, SonoVue)是全球范围内应用最广泛的超声造影剂,2014年经美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准上市,应用于腹部、乳腺、甲状腺、心血管等的超声造影^[1]。注射用六氟化硫微泡冻干粉辅料由二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、二棕榈磷脂酰甘油钠(DPPG-Na)、棕榈酸、聚乙二醇4000组成^[2-3]。将以上成分经过溶解、冷冻、干燥,生成的空心粉末以六氟化硫气体饱和后密封保存,在使用时将其与5 ml氯化钠注射液混合,配制成六氟化硫微泡混悬液静脉注射使用^[4]。临床试验报告显示其安全性良好,不良反应发生率低,微泡大小与血液中红细胞相仿,进入人体后经体循环随呼吸排出,半衰期极短。相较于碘油造影剂,具有安全性高、副作用小等优点。自进入我国以来,其在超声临床诊断中发挥着重要作用^[5]。根据中文药品说明书收录,5341名成年受试者中最常见的不良反应包括头痛(1.1%)、注射部位反应(0.8%)、恶心(0.5%)^[6]。但其在真实世界的药品不良事件(adverse drug event, ADE)情况尚待进一步探索。美国FDA不良事件报告系统(food and drug administration adverse event reporting system, FAERS)因具备大量自愿呈报的真实世界ADE信息、每季度的ADE通报及时的优点,有利于挖掘药品上市后潜在的ADE^[6-9]。本研究基于FAERS数据库挖掘真实世界自愿呈报的安全信号,再次评估注射用六氟化硫微泡潜在ADE的可能信号,旨在为临床安全用药提供参考及新思路。

资料与方法

一、数据来源

本研究的数据均提取自美国FAERS数据库,其ADE数据按季度更新,ADE由报告者(患者本人或医务人员)自愿呈报,包括患者身体情况、使用的药品、事件描述、提交时间和国家或地区等信息。所有ADE数据均采用了24.0版本的国际医学用语词典(medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA)的首选术语(preferred terms, PT)编码。考虑到该药物的上市时间,本研究提取了2015年第1季度至2023年第4季度美国信息交换标准代码(ASC II码)下FAERS数据库中的ADE报告。

二、数据处理

将数据导入MySQL 15.0并使用Navicat Premium 15软件进行处理,筛选关键词“Sulfur Hexafluoride”相关的ADE。剔除拼写错误药品报告、重复报告,以及无关ADE后,将ADE采用MedDRA的PT进行编码,按照系统/器官分类(system organ class, SOC)进行分类,且对“Sulphur Hexafluoride”为首要怀疑药品的报告进行分析,筛选挖掘目标药物相关的ADE报告。这些报告涵盖了各类基本信息,如报告日期、患者的年龄和性别、报告者和国家或地区。

三、ADE信号挖掘

本研究采用比值失衡测量法挖掘安全信号,其为ADE信号挖掘最常用的方法,分为频数法和贝叶斯法两种^[10-13]。频数法主要包含报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法,ROR的优点是可以纠正目标事件因报告数量少而造成的偏差,而PRR较ROR具有更高的特异度。PRR和ROR越大,研究的目标药物与目标ADE之间的关联性则越强,方法结合的目的是为减少样本的偏差,且本研究还组合了贝叶斯置信度置信递进神经网络法(BCPNN)和经验贝叶斯几何平均数(EBGM)算法的应用,互补优势,拓宽检测范围。

四、统计学处理

应用工具BioPortal及Excel 2019对ADE信号挖掘结果按照SOC进行整理分析。

结 果

一、注射用六氟化硫微泡的ADE基本信息

2015~2023年共提取12 178 164份来自FAERS数据库的ADE报告。其中,注射用六氟化硫微泡被确定为主要可疑药物的ADE报告有1079份。注射用六氟化硫微泡自上市后ADE上报数量逐年增加,各年度分布时间见图1。在涉及注射用六氟化硫微泡的ADE报告中,男性患者占比高于女性患者(56.35% vs. 37.53%)。关于年龄分布,排除部分报告者对年龄进行保密及数据缺失的情况,60岁以上为ADE常见年龄段。值得注意的是,绝大多数报告来自美国,占总数的86.28%。就严重程度而言,发现存在导致住院或住院延长及危及生命的ADE,也有部分出现死亡相关报告(4.69%)。见表1。

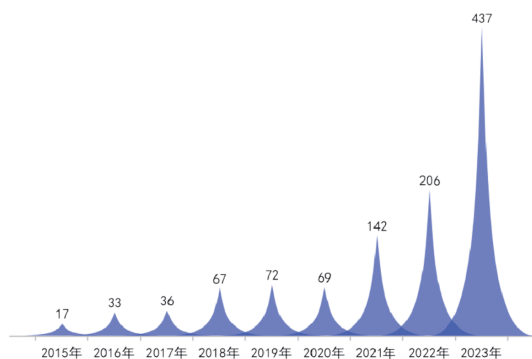


图1 注射用六氟化硫微泡上市后 ADE 上报数量时间分布图

表1 FAERS 数据库中与注射用六氟化硫微泡相关的 ADE 的基本信息

类别	报告数(份)	占比(%)
报告年份		
2015	17	1.58
2016	33	3.06
2017	36	3.34
2018	67	6.21
2019	72	6.67
2020	69	6.39
2021	142	13.16
2022	206	19.09
2023	437	40.50
性别		
女	405	37.53
男	608	56.35
未知	66	6.12
年龄		
<30岁	55	5.10
≥30~40岁	70	6.49
≥40~50岁	107	9.92
≥50~60岁	186	17.24
≥60~70岁	239	22.15
≥70	224	20.76
未知	198	18.35
上报人		
用药患者	405	37.53
药剂师	402	37.26
医师	118	10.94
其他医疗专业人员	116	10.75
未知	38	3.52
报道国家		
美国	931	86.28
其他	148	13.72
严重不良事件		
其他严重	569	46.00
危及生命	287	23.20
住院治疗	285	23.04
死亡	58	4.69
需干预以防止永久性损伤	31	2.50
残疾	7	0.57

二、ADE 发生频次

注射用六氟化硫微泡导致的 ADE 主要针对 16 个 SOC, 其中 PT 报告数前 5 位的 SOC 为重点 SOC, 包括各类神经系统疾病(583 个)、全身性疾病及给药部位各种反应(441 个)、呼吸系统(388 个)、免疫系统疾病(353 个)、皮肤及皮下组织类疾病(338 个); 具备较强信号的 SOC 有免疫系统疾病、心脏器官及血管淋巴类疾病, PT 报告数占比与说明书提及的主要不良反应记录相符, 表明数据的可信度很高。值得注意的是, SOC 挖掘到了部分说明书未收录的不良反应, 包括眼器官疾病、肾脏及泌尿系统疾病、耳及迷路类疾病、感染及侵染类疾病 (ROR=0.61、0.36、0.72、0.03), 但高风险信号均较低。见表 2。

表2 SOC 项下注射用六氟化硫微泡的 ADR 信号检测

SOC	PT 报告数(份)	ROR	PRR	IC	EGBM 算法
各类神经系统疾病	583	2.11	1.93	0.95	1.93
全身性疾病及给药部位各种反应	441	0.60	0.65	-0.63	0.65
呼吸系统、胸及纵隔疾病	388	2.35	2.21	1.14	2.21
免疫系统疾病	353	8.52	7.79	2.96	7.79
皮肤及皮下组织类疾病	338	1.64	1.58	0.66	1.58
心脏器官病症	329	4.27	3.98	1.99	3.98
胃肠系统疾病	325	1.03	1.03	0.04	1.03
血液及淋巴系统疾病	290	4.15	3.90	1.96	3.90
各类检查	284	1.31	1.28	0.36	1.28
肌肉骨骼及结缔组织疾病	77	0.37	0.39	-1.37	0.39
各类损伤、中毒并发症	72	0.16	0.18	-2.49	0.18
精神病类	59	0.27	0.29	-1.81	0.29
眼器官疾病*	46	0.61	0.62	-0.70	0.62
肾脏及泌尿系统疾病*	27	0.36	0.36	-1.47	0.36
耳及迷路类疾病*	12	0.72	0.72	-0.47	0.72
感染及侵染类疾病*	7	0.03	0.03	-4.87	0.03

*示说明书中未提及的 ADE。PT: 首述术语; ROR: 报告比值比; PRR: 比例报告比值比; IC: BCPNN 的计算信息标准值; EGBM: 经验贝叶斯几何平均数

三、严重 ADE 信号挖掘

本研究进一步分析注射用六氟化硫微泡引发严重 ADE 的程度, 以信号强度前 5 排序, 从高到低依次为濒死期呼吸、造影剂反应、血压不可测、脉搏消失和造影剂过敏。见表 3。

表3 信号强度排名前 10 位的注射用六氟化硫微泡相关 ADE

不良事件	报告数(份)	ROR	PRR	IC	EGBM 算法
濒死期呼吸	6	529.24	528.37	8.97	500.61
造影剂反应	42	372.09	367.81	8.47	354.16
血压不可测	17	366.67	364.97	8.46	351.52
脉搏消失	36	179.63	177.86	7.45	174.61
造影剂过敏	15	147.52	146.92	7.18	144.70

ROR: 报告比值比; PRR: 比例报告比值比; IC: BCPNN 的计算信息标准值; EGBM: 经验贝叶斯几何平均数

讨 论

一、ADE报告的基本信息

FAERS数据库在药物监管、安全评价和公众健康研究方面起着重要作用。本研究基于FAERS数据库上报的真实世界ADE信息,结合数据挖掘方法与置信区间相评价,尽可能减少数据偏倚,可以客观、有效地分析注射用六氟化硫微泡的ADE潜在信号。通过分析FAERS中的数据,可以识别出药品的潜在安全问题,监测药品的使用和效果,并针对潜在的ADE信号采取必要的监管措施,保障临床用药安全。本研究从FAERS数据库提取2015~2023年的数据发现,注射用六氟化硫微泡被确定为可疑药物品的ADE报告有1079份;自其上市后ADE上报数量逐年增加,提示其在临床中的应用得到了认可,但是随着临床应用的增加,ADE报告也随之增加。其中,男性患者数量明显多于女性患者(56.35% vs. 37.53%),60岁以上是ADE发生的常见年龄段,不排除高龄患者合并基础疾病增加不良事件风险的可能性^[11]。就严重程度而言,发现存在导致住院或住院延长及危及生命的ADE,也有部分出现死亡相关报告(4.69%),提示高龄男性患者在注射用六氟化硫微泡使用期间应加强药学监护,重点关注可能致死的ADE。

二、已知ADE分析

结合本研究结果并回顾文献发现,2001年4月1日至2010年12月31日意大利国家药物警戒网络数据库监测数据显示,1 651 451例使用注射用六氟化硫微泡患者中共报告ADE 217例(0.013%),最常报告的事件为皮肤和皮下症状、血管病变、心脏病变、呼吸、胸部和纵隔病变、注射部位的全身病理和状况、神经系统病理等,与本研究挖掘的数据基本一致,表明数据的可信度高。造影剂过敏属常见不良反应,如皮肤红斑和轻度窦性心动过速,一般视为轻度过敏反应。本研究挖掘的严重过敏反应属于罕见信号,但其发生率较既往文献^[12-13]报道(0.086%)高。临床注射用六氟化硫微泡引起的过敏反应较为常见,多数观点认为,过敏反应可能是由药品中的聚乙二醇引起的^[14-15],也有研究^[16]认为可能是致敏原直接激活肥大细胞、补体激活、5-羟色胺释放增加或胆碱酯酶抑制引起。

就严重程度而言,本研究挖掘的数据提示死亡相关ADE的发生率为4.69%,心脏器官病例如血压不可测,心脏并发症及心电图改变均为严重ADE相关信号。既往文献^[17-18]报道存在超敏致死的病例中,大多

数伴有继发性心血管问题的严重过敏反应。在ADE的发生中,患者的不良基础条件是其主要原因。在所有存在使用注射用六氟化硫微泡发生死亡的病例中,多数患者已经处于严重心脏并发症的高风险,这可能是死亡的主要原因,心脏病应被视为用药管理中的一个负面预后因素^[19]。Geleijnse等^[20]回顾性分析274例发生的ADE,其中3例出现了导致非致命性休克的严重过敏反应,但另有多中心研究^[21]回顾2006~2019年发生的ADE情况,发现严重ADE发生率并不高(0.004%)。关于注射用六氟化硫微泡在健康受试者和特殊患者群体中的安全性和耐受性的回顾性研究^[22]显示,ADE报告率实际非常低,严重过敏反应较少。表明注射用六氟化硫微泡是一种安全且耐受性良好的药品。

三、新的ADE分析

本研究发现了新的可能造成严重损害且未被记录在药品说明书中的潜在ADE,如眼器官、肾脏及泌尿系统、耳及迷路类和感染类系统检出的SOC信号,属于新检出的ADE信号,均未被其药品说明书收录,这对药品说明书的更新提供了参考依据。总之,对于说明书中已提及的ADE,临床需早期识别,尽早干预与治疗。对于未提及的潜在ADE,临床实际应用中需给予关注,尽量避免严重ADE的发生,提高临床用药的安全性。

四、ADE的应对措施

注射用六氟化硫微泡的实际应用相对安全,严重不良反应少见,建议临床应用可参考以下步骤:①检查前需详细询问患者病史,临床使用时应严格遵循说明书禁忌证,询问患者有无超声造影剂过敏史及心脏病,避免用于高危人群;②告知患者及家属检查注意事项,签署超声造影知情同意书;③建立造影剂ADE应急预案,定期开展人员急救培训及应急演练^[23];④定期检查备好的急救器械及药品,保证正常使用及在有效期内;⑤维持患者外周静脉通路,以便突发情况下可实施快速有效的治疗^[24];⑥成立完善的医学团队,造影过程中除超声检查医师外,还应配备熟练掌握急救技能的医师或护士;⑦患者检查结束后30 min无不适,方可让患者离开,若发现ADE需积极上报。

五、局限性

本研究的局限性:①纳入的上报病例以美国为主,未见其他亚洲国家具体报告,存在不可避免的数据偏倚;②ROR的计算是基于报告数量,药品与ADE之间无必然的生物学关联,研究结果可能存在假阳

性;③ADE 报告的上报人群包括非专业人员,其规范性可能存在欠缺,如可能存在质量不佳、关键信息少报及漏报等情况;④临床收集数据存在选择性报告、漏报、误报等可能性^[25]。

综上所述,临床使用超声造影剂注射用六氟化硫微泡时应警惕各种 ADE 发生的可能。使用前应做好患者使用指征的筛查,避免高危人群使用,询问近期用药史,掌握注射技巧,设立完善的应急预案。

参考文献

- [1] 吴宾玉,许佑君.声诺维[J].中国药物化学杂志,2015,25(2):161.
- [2] Schneider M. Contrast media in ultrasonography: from synthesis to clinical use. The SonoVue example[J]. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2002, 51(4):218-220.
- [3] 注射用六氟化硫微泡(声诺维 SonoVue)说明书.批准文号:国药准字 J20180005.修改日期:2020 年 11 月 5 日.Bracco Suisse SA.
- [4] Ter Haar GR. Ultrasonic contrast agents: safety considerations reviewed[J]. Eur J Radiol, 2002, 41(3):217-221.
- [5] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组.中国心血管超声造影检查专家共识[J].中华超声影像学杂志,2016,25(4):277-293.
- [6] Pontes H, Clément M, Rollason V. Safety signal detection: the relevance of literature review[J]. Drug Saf, 2014, 37(7):471-479.
- [7] Zink RC, Marchenko O, Sanchez-Kam M, et al. Sources of safety data and statistical strategies for design and analysis: clinical trials [J]. Ther Innov Regul Sci, 2018, 52(2):141-158.
- [8] Jakobsen JA, Oyen R, Thomsen HS, et al. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Safety of ultrasound contrast agents [J]. Eur Radiol, 2005, 15(5):941-945.
- [9] 王珊,谢波,刘慧敏,等.基于 FAERS 数据库对塞来昔布不良事件信号的分析[J].中国药物警戒,2024,21(2):190-194,198.
- [10] Van Puijnenbroek E, Diemont W, van Grootheest K. Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions [J]. Drug Saf, 2003, 26(5):293-301.
- [11] Solivetti FM, Elia F, Musicco F, et al. Anaphylactic shock induced by sulphur hexafluoride in an individual with no history of heart disease: case report and literature review [J]. Ultraschall Med, 2012, 33(6):597-598.
- [12] Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, et al. Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(1):75-77.
- [13] Piscaglia F, Bolondi L. Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23 188 investigations [J]. Ultrasound Med Biol, 2006, 32(9):1369-1375.
- [14] Li Q, Yang K, Ji Y, et al. Safety analysis of adverse events of ultrasound contrast agent Lumason/SonoVue in 49, 100 patients [J]. Ultrasound Med Biol, 2023, 49(2):454-459.
- [15] Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis) [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(2):670-675.
- [16] Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2009, 29(3):453-468.
- [17] de Groot MC, van Zwieten-Boot BJ, van Grootheest AC, et al. Severe adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) as an ultrasonographic contrast agent [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2004, 148(38):1887-1888.
- [18] Dijkmans PA, Visser CA, Kamp O. Adverse reactions to ultrasound contrast agents: is the risk worth the benefit? [J]. Eur J Echocardiogr, 2005, 6(5):363-366.
- [19] Solivetti FM, Elia F, Musicco F, et al. Anaphylactic shock induced by sulphur hexafluoride in an individual with no history of heart disease: case report and literature review [J]. Ultraschall Med, 2012, 33(6):597-598.
- [20] Geleijnse ML, Nemes A, Vletter WB, et al. Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(1):75-77.
- [21] Shang Y, Xie X, Luo Y, et al. Safety findings after intravenous administration of sulfur hexafluoride microbubbles to 463, 434 examinations at 24 centers [J]. Eur Radiol, 2023, 33(2):988-995.
- [22] Filippone A, Kirchin MA, Monteith J, et al. Safety of Lumason® (SonoVue®) in special populations and critically ill patients [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10(1):1225654.
- [23] 唐波,孙琰,冯蕾,等.声诺维使用中的不良反应分析及安全管理探讨[J].临床超声医学杂志,2013,15(4):259-260.
- [24] Ali MT, Johnson M, Irwin T, et al. Incidence of severe adverse drug reactions to ultrasound enhancement agents in a contemporary echocardiography practice [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2024, 37(3):276-284.e3.
- [25] 龚巧燕,吴斌,罗敏,等.基于不良事件报告系统的疼痛用药安全信号挖掘研究:加巴喷丁类药物[J].医药导报,2021,40(11):1580-1589.

(收稿日期:2024-03-27)