

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.12.1434

· 短篇论著 ·

## 钆特酸葡胺注射液在新生儿和2岁以下婴幼儿磁共振成像增强检查中急性不良事件/反应观察

李欣<sup>1\*</sup>, 夏黎明<sup>2</sup>, 金科<sup>3</sup>, 彭雪华<sup>4</sup>, 丁山<sup>5</sup>, 王强<sup>6</sup>, 易文中<sup>7</sup>

1. 天津市儿童医院放射科, 天津 300074
2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, 武汉 430030
3. 湖南省儿童医院放射科, 长沙 410007
4. 武汉市儿童医院放射科, 武汉 430015
5. 江西省儿童医院放射科, 南昌 330006
6. 泉州市儿童医院放射科, 泉州 362000
7. 怀化市第一人民医院放射科, 怀化 418000

**[摘要]** **目的** 评估钆特酸葡胺注射液在新生儿和2岁以下婴幼儿常规MRI增强检查中的安全性。**方法** 本研究为前瞻性、多中心、非干预性观察研究。全国7个中心共纳入拟接受钆特酸葡胺对比剂注射后进行MRI增强检查的新生儿及2岁以下婴幼儿360例,通过静脉注射钆特酸葡胺,用量为0.2 mL/kg,注射后用等量生理盐水冲洗。1次MRI增强检查仅给药1次,不重复给药,2次给药间隔7 d以上。分析新生儿和2岁以下婴幼儿注射钆特酸葡胺后急性不良事件/反应的发生率。**结果** 360例患儿年龄为2 d~24个月,平均年龄为(8.20±7.19)个月,中位年龄为6.00个月,均接受1次钆特酸葡胺注射,平均注射剂量为(1.59±0.71) mL。仅1例(0.28%, 1/360)患儿发生急性不良事件,表现为轻度呕吐,研究者认为此不良事件与研究药物钆特酸葡胺可能无关,未采取措施,患儿自行缓解;无一例发生与治疗相关的严重急性不良事件/反应以及导致脱落的治疗相关急性不良事件/反应。**结论** 新生儿和2岁以下婴幼儿进行MRI增强检查前接受对比剂钆特酸葡胺注射是相对安全的,可在临床中推广应用。

**[关键词]** 钆特酸葡胺; 磁共振成像; 新生儿; 婴幼儿; 安全性

**[中图分类号]** R 445.2; R 72 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)12-1434-04

### Acute adverse events/reactions of gadoterate meglumine injection in contrast-enhanced magnetic resonance imaging of newborns and infants under 2 years old

LI Xin<sup>1\*</sup>, XIA Li-ming<sup>2</sup>, JIN Ke<sup>3</sup>, PENG Xue-hua<sup>4</sup>, DING Shan<sup>5</sup>, WANG Qiang<sup>6</sup>, YI Wen-zhong<sup>7</sup>

1. Department of Radiology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China
2. Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China
3. Department of Radiology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, Hunan, China
4. Department of Radiology, Wuhan Children's Hospital, Wuhan 430015, Hubei, China
5. Department of Radiology, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi, China
6. Department of Radiology, Quanzhou Children's Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, China
7. Department of Radiology, the First People's Hospital of Huaihua, Huaihua 418000, Hunan, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the safety of gadoterate meglumine injection in routine contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of newborns and infants under 2 years old. **Methods** It was a prospective, multicenter and non-intervention observational study. A total of 360 newborns and infants under 2 years old who were to receive contrast-enhanced MRI after gadoterate meglumine injection were enrolled from 7 centers in China. Gadoterate meglumine was injected intravenously at the dose of 0.2 mL/kg, and then washed with the same dose of physiological saline. Each child was administered with gadoterate meglumine only once during each contrast-enhance MRI, and the interval between 2 administrations was more than 7 d. The incidence of acute adverse events/reactions was analyzed after gadoterate meglumine injection in newborns and infants under 2 years old. **Results** The age of the 360 children ranged from 2 d to 24 months,

[收稿日期] 2020-03-12 [接受日期] 2020-09-27

[作者简介] 李欣, 主任医师.

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 022-87787101, E-mail: xinli.tj@163.com

with an average age of (8.20±7.19) months and a median age of 6.00 months. They all received 1 injection of gadoterate meglumine, with an average injection dose of (1.59±0.71) mL. Only 1 child (0.28%, 1/360) had an acute adverse event, presenting as mild vomiting, which was considered to be unrelated to gadoterate meglumine. No measures were taken, and the patient was relieved spontaneously. No treatment-related serious acute adverse events/reactions occurred. **Conclusion** It is safe for newborns and infants under 2 years old to receive contrast agent gadoterate meglumine injection before contrast-enhanced MRI, and it can be popularized in clinic.

[ **Key words** ] gadoterate meglumine; magnetic resonance imaging; newborns; infants; safety

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(12): 1434-1437]

MRI已广泛应用于儿童先天性和获得性疾病的诊断。MRI检查通常使用钆对比剂来突出显示病灶的敏感性和特异性<sup>[1]</sup>,从而明确疾病性质,以确定最合适的治疗方案。鉴于儿童有出现迟发性不良反应的可能性,特别是对于多次接受钆对比剂检查的儿童,因此选择耐受性良好且具有较高稳定性的钆对比剂尤为重要。

钆特酸葡胺是一种用于MRI检查的钆对比剂,为大环离子型钆螯合物,具有最高的热力学和动力学稳定性<sup>[2]</sup>。钆特酸葡胺是最早应用于临床且应用较广的钆对比剂之一。钆特酸葡胺注射液于2015年获得中国国家食品药品监督管理局批准在国内上市,并广泛用于所有年龄组,包括新生儿和2岁以下的婴幼儿。然而,新生儿和2岁以下婴幼儿MRI增强检查的研究数据尤其是安全性方面的数据<sup>[3-6]</sup>有限,目前尚未见国内有关新生儿和婴幼儿使用钆特酸葡胺后急性不良反应的报道。本研究评估MRI增强检查中对比剂钆特酸葡胺应用于新生儿和2岁以下婴幼儿的安全性。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 本研究为前瞻性、多中心、非干预性观察研究,累计入选了来自全国7个中心(天津市儿童医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、湖南省儿童医院、武汉市儿童医院、江西省儿童医院、泉州市儿童医院、怀化市第一人民医院)2018年6月15日至2019年5月31日拟接受钆特酸葡胺注射后进行MRI增强检查的新生儿及2周岁以下婴幼儿360例。记录每例患儿的年龄、性别、身高、体重、BMI等人口统计学特征,以及过敏史、钆特酸葡胺的注射剂量、注射方式、注射后24h的伴随用药等。

本研究获得组长单位(天津市儿童医院)伦理委员会批准,其余参与研究的中心均认可

组长单位的伦理批件,研究者执行时符合医学道德。患儿监护人为自愿参加本研究,均签署知情同意书。本研究通过中国临床试验注册中心注册(ChiCTR1900022694)。

任何研究者认为患儿需要退出或患儿监护人要求退出本研究时,将终止对该患儿的继续研究并详细记录退出原因。患儿退出后,不再跟踪和记录相关信息。

1.2 药品及给药方案 钆特酸葡胺(商品名:佳迪显,江苏恒瑞医药股份有限公司)以无色小瓶提供,规格15 mL:5.654 g(377 mg/mL,以钆特酸葡胺计),常温保存,常温下静脉注射,用量为0.2 mL/kg,注射后用等量生理盐水冲洗。1次MRI增强检查仅给药1次,不重复给药,2次给药间隔为7 d以上。

1.3 安全性评价指标 安全性评价包括试验期间发生的急性不良事件/反应。急性不良事件是指注射钆特酸葡胺期间或之后1 h内发生的任何不良结果,急性不良反应是指注射钆特酸葡胺1 h内发生且由相关医护人员认定的不良后果。

在注射钆特酸葡胺完成MRI增强检查后,患儿需在留观室观察1 h,如有急性不良事件/反应发生,则记录不良事件/反应的临床表现、性质、起始时间、持续时间、强度(轻度、中度、重度)、因果关系(可能、可疑、排除)和结果(是否需要治疗、后遗症康复、死亡)。

1.4 统计学处理 应用SAS 9.4软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以例数和百分数表示。本研究对缺失数据不做估计,所有统计检验均为双侧检验,检验水准( $\alpha$ )为0.05。

不良事件采用国际医学用语词典(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)编码。按照系统器官分类(system organ class, SOC)和首选术语(preferred term, PT)计算不良事件/反

应的发生次数、发生率及其95% CI, 95% CI采用确切概率法计算。

## 2 结果

2.1 研究对象一般资料 共入选病例360例,其中男193例(53.61%)、女167例(46.39%)。患儿年龄为2 d~24个月,平均年龄为(8.20±7.19)个月,中位年龄为6.00个月;平均身高为(65.20±12.17)cm,身高中位数为65.00cm;平均体重为(7.50±3.14)kg,体重中位数为7.50kg;平均BMI为(17.58±14.27)kg/m<sup>2</sup>,BMI中位数为16.64 kg/m<sup>2</sup>。

6例患儿(1.67%)既往有过敏史,其中食物过敏史4例、药物过敏史2例,但没有既往对比剂过敏史。

2.2 MRI增强检查及药物使用情况 360例患儿的MRI增强检查以中枢神经系统检查最多,为210例(58.33%);87例(24.17%)患儿接受了体部检查,其中头颈部检查32例(8.89%)、腹部(肝、肾等)检查45例(12.50%)、其他体部检查10例(2.78%);58例(16.11%)患儿接受了骨骼肌系统检查;5例(1.39%)患儿接受了其他部位的MRI增强检查。

所有患儿均接受了1次钆特酸葡胺注射,平均注射剂量为(1.59±0.71)mL,注射剂量范围为0.3(男,16d,3.13kg)~3.9mL(男,23个月,13.00kg),中位数为1.50mL,均采用手推注射方式。共有6例(1.7%)患儿在注射钆特酸葡胺后24h内伴随药物治疗,主要是抗感染或降颅压药物。

2.3 安全性评价结果 360例患儿中仅有1例2个月龄男患儿在注射钆特酸葡胺后38min发生轻度呕吐,为非严重不良事件。该患儿因囊肿行颈部MRI增强检查,既往有影像增强检查史,研究者判断患儿的呕吐与研究药物钆特酸葡胺可能无关,因此未采取措施,后患儿自行缓解。

钆特酸葡胺的总体耐受性良好,360例患儿的急性不良事件发生率为0.28%(1/360)[95%CI 0~1.63%],无一例患儿发生与治疗相关的严重急性不良事件/反应以及导致脱落的治疗相关急性不良事件/反应。

## 3 讨论

MRI在儿童患者中越来越多地应用于中枢神经系统、腹部、骨盆和肌肉骨骼等的检查,以评估

先天性畸形、肿瘤、感染、代谢紊乱和炎症等多种疾病。MRI对疾病的显示具有较高的敏感性,且不存在电离辐射损伤,被认为是儿童影像检查的首选<sup>[1]</sup>。

与MRI平扫相比,钆对比剂增强MRI可提供更多有价值的临床信息<sup>[1]</sup>。目前美国每年进行的300万次儿童MRI检查中,近40%是通过静脉注射钆对比剂<sup>[7]</sup>。在Meng和Grosse-Wortmann<sup>[8]</sup>进行的一项调查中,55名被调查者(心脏病学家和放射科医师)中有52人报告对<1周龄的患儿进行MRI扫描时使用了钆对比剂。新生儿和婴幼儿处于不断发育状态,机体生理功能并不完善,在选择钆对比剂时安全性应该是首要决定因素。

钆特酸葡胺自上市以来,其安全性和耐受性已在成人和儿童的大量临床试验及上市后研究中得到证实。一项包括多个国家的33 868例成人和1 631例儿童患者的上市后观察性研究结果显示,MRI检查中静脉注射钆特酸葡胺的不良事件总发生率仅为0.12%(44/35 499),儿童患者中仅1例2岁女患儿出现轻度呕吐不良反应(0.06%,1/1 629),2岁以下患儿无不良事件发生,结果表明常规MRI检查中静脉注射钆特酸葡胺具有良好的安全性<sup>[9]</sup>。

国内目前无新生儿和婴幼儿使用钆特酸葡胺后急性不良反应的相关报道。本研究以新生儿及2周岁以下婴幼儿为研究对象,分析MRI增强检查中静脉注射钆特酸葡胺后急性不良事件/反应的发生率。急性不良反应的危险因素主要包括既往中重度钆对比剂过敏史、哮喘、需要治疗的变态反应、主动脉狭窄和肺动脉高压等所致的心功能不全<sup>[2]</sup>。对于既往对某种钆对比剂有中、重度过敏史的患者,应慎用或选择安全性更高的钆对比剂进行MRI增强检查。钆特酸葡胺对比剂的用量遵循0.2 mL/kg的原则。本研究360例患儿中仅发生1例不良事件(0.28%,1/360),为1例2个月龄男患儿在注射钆特酸葡胺后发生吐奶(轻度呕吐),未采取措施、自行缓解。这与文献<sup>[3,5-6]</sup>报道的研究结果一致,即儿童注射钆特酸葡胺后不良事件/反应的发生率较低。Chang和Pracos<sup>[3]</sup>在一项钆特酸葡胺上市后前瞻性观察研究中对儿童亚组(1 631例<18岁的儿童)进行了安全性分析,结果显示仅1例2岁女患儿发生轻度呕吐的不良反应。Balassy等<sup>[5]</sup>回顾性分析了13项钆特酸葡胺相关的

临床研究和上市后研究,其中3 810例患儿(3 d~17岁)以0.2 mL/kg剂量注射钆特酸葡胺,结果显示共有10例患儿发生20次不良事件,其中仅7例患儿被认为与钆特酸葡胺的使用有关,而<2岁年龄组无相关不良事件发生,在2~6岁患儿中也仅发生1次相关不良事件(皮肤瘙痒)。此外,Emond和Brunelle<sup>[6]</sup>的前瞻性研究表明对104例18个月以下婴幼儿按0.2 mL/kg标准剂量注射钆特酸葡胺后无一例发生不良事件。

本研究仅评估了新生儿及2岁以下婴幼儿注射钆特酸葡胺后于留观室观察1 h期间的急性不良事件/反应发生情况,迟发性不良反应肾源性系统性纤维化(nephrogenic systemic fibrosis, NSF)未获得前瞻性评估,后续1个月内也未收到有相关病例报告。NSF是一种以广泛的皮肤和结缔组织纤维化为特征的严重全身性疾病,其可导致四肢皮肤增厚和硬化,造成关节固定和挛缩,严重者可致死<sup>[2]</sup>。欧洲药品管理局按照NSF发生风险将钆对比剂分为3类:高风险、中风险和低风险,所有大环状钆对比剂(包括钆特酸葡胺)均属于低风险对比剂<sup>[10]</sup>。欧洲泌尿生殖放射学会(European Society of Urogenital Radiology, ESUR)指南建议儿童应避免注射高风险钆对比剂<sup>[10]</sup>,《钆对比剂临床安全性应用中国专家建议》推荐儿童患者使用大环状钆对比剂进行MRI增强检查<sup>[2]</sup>。到目前为止,在儿童或成人患者中还未发现与钆特酸葡胺相关的NSF病例。

综上所述,本研究在遵循注射剂量0.2 mL/kg的原则下,新生儿和2岁以下婴幼儿使用钆特酸葡胺进行中枢神经系统和其他部位MRI增强检查具有良好的安全性,不良事件/反应的发生率低,可在临床推广应用。本研究存在一定局限性,一是样本量偏少,仅360例,二是缺少对患儿的长期随访,不足以发现所有潜在的NSF病例,因此今后仍需继续开展更大样本量和长期随访的相关临床研究。

#### [参考文献]

[1] BHARGAVA R, HAHN G, HIRSCH W, KIM M J,

MENTZEL H J, OLSEN O E, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: review and recommendations for current practice[J]. *Magn Reson Insights*, 2013, 6: 95-111.

[2] 中华医学会放射学分会磁共振学组,中华医学会放射学分会质量控制与安全工作委员会.钆对比剂临床安全性应用中国专家建议[J].*中华放射学杂志*, 2019, 53: 539-544.

[3] CHANG D H, PRACROS J P. Safety of gadoterate meglumine in over 1 600 children included in the prospective observational SECURE study[J]. *Acta Radiol*, 2019, 60: 1450-1456.

[4] SCALA M, KOOB M, DE BUTTET S, BOURRINET P, FELICES M, JURKIEWICZ E. A pharmacokinetics, efficacy, and safety study of gadoterate meglumine in pediatric subjects aged younger than 2 years[J]. *Invest Radiol*, 2018, 53: 70-79.

[5] BALASSY C, ROBERTS D, MILLER S F. Safety and efficacy of gadoteric acid in pediatric magnetic resonance imaging: overview of clinical trials and post-marketing studies[J]. *Pediatr Radiol*, 2015, 45: 1831-1841.

[6] EMOND S, BRUNELLE F. Gd-DOTA administration at MRI in children younger than 18 months of age: immediate adverse reactions[J]. *Pediatr Radiol*, 2011, 41: 1401-1406.

[7] MCDONALD J S, MCDONALD R J, JENTOFT M E, PAOLINI M A, MURRAY D L, KALLMES D F, et al. Intracranial gadolinium deposition following gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging in pediatric patients: a case-control study[J]. *JAMA Pediatr*, 2017, 171: 705-707.

[8] MENG H, GROSSE-WORTMANN L. Gadolinium in pediatric cardiovascular magnetic resonance: what we know and how we practice[J/OL]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14: 56. DOI: 10.1186/1532-429X-14-56.

[9] SOYER P, DOHAN A, PATKAR D, GOTTSCHALK A. Observational study on the safety profile of gadoterate meglumine in 35, 499 patients: the SECURE study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45: 988-997.

[10] European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents. Version 10.0. [EB/OL]. [2020-03-01]. [https://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR\\_Guidelines\\_10.0\\_Final\\_Version.pdf](https://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf).

[本文编辑] 商素芳