

Paediatric Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS): A Technique that Requires Co-operation for Rapid Implementation into Clinical Practice

Kontrastverstärkter Ultraschall (CEUS) in der Pädiatrie: Notwendigkeit der Zusammenarbeit für eine schnelle Anwendung in der klinischen Praxis



Maria E. Sellars



Annamaria Deganello



Paul S. Sidhu

There are continuing efforts to reduce radiation exposure in children, and it is widely acknowledged by learned societies dealing with paediatric imaging, that ultrasound (US) and magnetic resonance (MR) imaging need to be used more often. Computed Tomography (CT) has an essential role but overuse and hence increased radiation exposure in children is a recognised problem. There have been a number of studies that point out the long-term detrimental effects of radiation in the young patient [1, 2], with the lifetime risk of a malignancy induced by the radiation of a single CT examination depending on age: 1/1000 at age 15 years and 2.5/1000 at age 1 year. This is not surprising as a single abdominal CT examination may involve a radiation dose of ≈ 30 mSv (± 12 years of background radiation). Campaigns are in progress to educate physicians of the potential deleterious long-term effects of CT induced radiation in patients, with a particularly concerted effort in progress from paediatric practitioners [3]. Ultimately, pressure from parents will ensure that radiation in children is kept at a minimal level needed for diagnostic requirements. CT examinations work best with a certain amount of body fat surrounding abdominal organs; most children lack this fat distribution, but US thrives on the absence of fat, making US much more suited to abdominal examinations in children. MR imaging is undoubtedly the imaging modality of choice in neuroimaging, but in the child's abdomen MR imaging may struggle to achieve a diagnosis. This is coupled with the younger child requiring sedation, and the possible administration of a contrast agent, gadolinium, that may have devastating consequences [4]. What is not in doubt is the cost implications of using MR imaging; US remains the least expensive of imaging modalities. Furthermore US succeeds on all occasions as a child-friendly non-intimidating imaging technique.

Es gibt stetige Bemühungen, die Strahlenbelastung von Kindern zu reduzieren, und es ist bei den Fachgesellschaften für pädiatrische bildgebende Diagnostik weithin anerkannt, dass Ultraschall (US) und Magnetresonanztomografie (MR) immer häufiger eingesetzt werden sollten. Die Computertomografie (CT) hat eine sehr wichtige Rolle, allerdings ist deren übermäßiger Einsatz und die erhöhte Strahlenbelastung bei Kindern ein bekanntes Problem. Es liegen eine ganze Reihe von Studien vor, welche die langfristigen Auswirkungen der Strahlung bei jungen Patienten hervorheben [1, 2]. Das lebenslange durch Radiation hervorgerufene, altersabhängige Krebsrisiko einer einzelnen abdominalen CT-Untersuchung im Alter von 15 Jahren beträgt 1/1000 im Alter von 1 Jahr 2.5/1000. Es ist nicht verwunderlich, da bei in einer einzigen CT-Untersuchung des Abdomens eine Strahlenbelastung von ≈ 30 mSv (Hintergrundradioaktivität von ± 12 Jahre) auftreten kann. Es sind Kampagnen im Gange, welche die Ärzte über die potentiellen schädlichen Langzeiteffekte, die durch die CT-Strahlung hervorgerufen werden, unterrichten sollen, insbesondere gibt es gemeinsame Bestrebungen bei niedergelassenen Pädiatern [3]. Letztendlich wird durch den Druck der Eltern sichergestellt, dass die Strahlenbelastung für das Kind so gering wie möglich gehalten wird, um eine Diagnose noch zu ermöglichen. Das beste Ergebnis liefern CT-Untersuchungen erst ab einem gewissen Körperfettanteil, der die Bauchorgane umgibt. Allerdings fehlt den meisten Kindern diese Fettverteilung, so dass bei ihnen die Sonografie bei Untersuchungen des Abdomens wesentlich besser geeignet ist. MRT ist für Darstellungen des Nervensystems zweifelsohne die Methode der Wahl, aber beim Abdomen des Kindes ist es schwierig, mittels MRT eine Diagnose zu stellen. Hinzu kommt, dass jüngere Kinder eine Sedierung benötigen und dass möglicherweise das

Affiliation

King's College London,
Department of Radiology, King's
College Hospital

Bibliography

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1366567>

Ultraschall in Med 2014; 35:
203–206 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0172-4614

Correspondence

Maria E. Sellars

Annamaria Deganello

Paul S. Sidhu

King's College London,
Department of Radiology,
King's College Hospital
London SE5 9RS
United Kingdom
Tel.: ++44/203/299 41 64
Fax: ++44/203/299 31 57
paulsidhu@nhs.net

Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) is now main-stream in adult imaging, and has proved itself in a number of clinical situations, as a practical, real-time, bed-side problem solving tool, with the European Federation of Societies in Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) leading the world in progress on this front and publishing widely accepted guidelines on evidence based CEUS deployment [5, 6]. Paediatric imaging with CEUS is mentioned in these guidelines and the implications discussed [7], with the topic of "off-label" adequately dealt with – there is no legal or regulatory board hindrance to using CEUS in children [8]. Indeed these legal and regulatory board implications in children have been a topic of discussion in the pages of many learned journals, all enthusiastic for the use of CEUS in children, all seemingly un-hampered by physician perceived regulatory and hospital hurdles and impediments [9 – 11].

It is at this point very important to raise two very valid issues with the use of microbubble contrast agents in children. Many drugs are not tested in children and are not licensed to be used to treat children; in one study 67% of children admitted to five European hospitals were given unlicensed drugs [12], many of these drugs with known side-effects in adult patients. Secondly, the microbubble contrast agent used in Europe, SonoVue (Bracco, SpA, Milan) has an excellent safety record in adults [13] and a recent survey of the use of paediatric CEUS in Europe recorded a very small number of minor reactions [14]. This agent has a recorded adverse event lower than that seen with iodinated contrast medium used in CT and equivalent to MR agents, widely accepted as essential to many imaging investigations. Historically regulatory procedures for licensing iodinated contrast agents in children followed national approval and was based on studies conducted in a non-controlled fashion, with small patient numbers yet with reported adverse events [15, 16]; there was no central European procedure for performing of clinical evaluation of a new contrast agent. Evaluation of gadolinium based contrast agents in children was performed later, with higher standards but still below of the expectations of today, again obtaining safety data from open-label or even retrospective studies [17]. Current regulatory requirements will imply huge cost necessities to perform prospective, well-controlled studies on microbubble contrast agents in children.

Our experience to date in the paediatric patient includes the application of CEUS to interpreting indeterminate focal liver lesions in children with or without underlying chronic liver disease [18] and in the follow-up of blunt abdominal trauma [19]. Both these areas are well established in adult practice, and evidence from the two paediatric studies above confirms a similar usefulness of CEUS in children. Numerous case reports and case series continue to appear in the literature extolling the usefulness of the addition of CEUS to an US examination, with the desired diagnostic outcome achieved with little discomfort to the child, no exposure to radiation, sedation or the effects of iodinated contrast or gadolinium based contrast agents. The physicians involved in reporting what is often assumed as nothing other than a trivial "case-study" are to be congratulated for their desire to advance their clinical practice and directly add to the literature on the subject. By publishing their results a body of evidence builds up, and eventually what was previously a "taboo" area becomes main-stream and readily acceptable.

There should be no further delay in introducing paediatric CEUS into routine clinical practice. We have no evidence that the microbubble agent is harmful to the child, but cautiously neither is there substantial evidence that it is safe. The only manner in

Kontrastmittel Gadolinium verabreicht wird, welches schwerwiegende Folgen haben kann [4]. Zweifellos ist die Durchführung der MRT eine Kostenfrage und US bleibt daher das günstigere bildgebende Verfahren. Darüber hinaus liegt der Erfolg der Sonografie darin, dass sie in allen Einsatzbereichen das kinderfreundlichste, am wenigsten einschüchternde Verfahren darstellt.

Der kontrastverstärkte Ultraschall (CEUS) ist in der bildgebenden Diagnostik von Erwachsenen bereits ein Routineverfahren und hat sich in einer Vielzahl von klinischen Fragestellungen als praktischer Lösungsansatz in Echtzeit und am Krankenbett erwiesen. Hinzu kommt, dass die „European Federation of Societies in Ultrasound in Medicine and Biology“ (EFSUMB) weltweit führend auf diesem Gebiet ist und weithin akzeptierte Leitlinien zum evidenz-basierten Einsatz von CEUS publiziert hat [5, 6]. Die pädiatrische Bildgebung mittels CEUS wird in diesen Leitlinien genannt und deren Anwendungen diskutiert [7], das Thema „off-label“ wird adäquat behandelt – es gibt keine gesetzlichen oder regulatorischen Vorgaben zum Einsatz von CEUS bei Kindern [8]. Tatsächlich waren Verwicklungen bei den gesetzlichen und regulatorischen Vorgaben für Kinder ein wichtiger Diskussionspunkt in vielen Fachzeitschriften, die sich alle sehr enthusiastisch über die Anwendung von CEUS bei Kindern äußerten und anscheinend nicht von den Hürden und Hemmnissen der Behörden und Krankenhäusern abhalten ließen, die vom Arzt gemeinhin wahrgenommen werden [9 – 11].

An diesem Punkt ist es sehr wichtig, zwei Sachverhalte in Bezug auf die Anwendung von Mikrobubble-Kontrastmitteln bei Kindern anzuschneiden. Zunächst einmal wurden viele Medikamente nicht an Kindern getestet und sind nicht für die pädiatrische Anwendung zugelassen. In einer Studie wurden nicht lizenzierte Arzneimittel an 67% der Kinder, die in 5 europäischen Krankenhäusern versorgt wurden, verabreicht [12], viele davon mit bekannten Nebenwirkungen bei Erwachsenen. Zweitens hat das europäische Mikrobubble-Kontrastmittel SonoVue (Bracco, SpA, Milan) ein hervorragendes Sicherheitsprotokoll bei Erwachsenen [13] und eine kürzliche Untersuchung zu pädiatrischen Einsatz von CEUS in Europa verzeichnete nur sehr geringfügige Nebenwirkungen [14]. Dieses Mittel hat weniger berichtete Nebenwirkungen als das im CT zum Einsatz kommende jodhaltige Kontrastmittel und ähnelte den MR-Kontrastmitteln, die als unentbehrlich bei vielen bildgebenden Untersuchungen angesehen werden. Historisch bedingt folgten nach der nationalen Anerkennung die Regulationsvorgänge für die Lizenzierung jodhaltiger Kontrastmittel bei Kindern. Diese basierten auf nicht kontrollierten Studien mit einer geringen Anzahl an Patienten, die bereits über Nebenwirkungen berichteten [15, 16]. Es gab keine zentrale europäische Vorgehensweise, um die klinischen Prüfung eines neuen Kontrastmittels durchzuführen. Die Prüfung der Kontrastmittel auf Basis von Gadolinium für eine Anwendung bei Kindern erfolgte erst später, zwar mit höheren, nach heutigen Gesichtspunkten jedoch niedrigen Standards, wobei die Sicherheitsdaten noch aus „open-label“ oder sogar retrospektiven Studien gewonnen wurden [17]. Die heutigen regulatorischen Anforderungen setzen einen immensen Kostenaufwand voraus, um prospektive, gut kontrollierte Studien mit Mikrobubble-Kontrastmitteln bei Kindern durchzuführen.

Zum jetzigen Zeitpunkt beschränken sich unsere Erfahrungen beim pädiatrischen Patienten auf die Anwendung von CEUS bei der Interpretation fokaler Leberläsionen mit und ohne chronische Lebererkrankung [18] und bei der Kontrolle nach einem stumpfen abdominalen Trauma [19]. Diese beiden Gebiete wurden in der kinderärztlichen Praxis eingehend untersucht und die Ergebnisse

which we can achieve a database of safety is to prospectively accumulate experience of the use of intra-venous CEUS. The only possibility of achieving this currently is in Europe and with the agent SonoVue (Bracco SpA, Milan). In the United States of America, licensing for adults is an issue, and the prospect of using microbubble contrast agents in paediatric patients restricted to centers involved in research; it may be a while before any meaningful numbers can be accumulated. The amassing of experience in the Far East and with China in particular is a favorable prospect, but local regulations may be difficult to overcome. Currently, EFSUMB has an established record in pursuing the development of CEUS practice across Europe and to a certain extent across the globe. EFSUMB guidelines are probably the most respected source of knowledge on CEUS and have made the biggest impact on the expanding clinical use of CEUS. To develop a strategy for encouraging physicians involved with the imaging of children, to embrace CEUS into their clinical practice, national and international societies for the care and imaging of children need to be active and enthusiastic participants. Clearly there is a need to work together on this; there will be no assistance from the manufacturers of the microbubble agents as they are constrained by law to restrict their activities to licensed uses of their product. EFSUMB has now established a "registry" on their website which allows data input in a prospective manner and documents any adverse events. A meeting of learned societies to establish a strategy is needed, taking advantage of expertise available in different forums to achieve a rapid and useful outcome. The bottom line is that we owe it to our children to move away from harmful imaging techniques and establish CEUS as the "next-step" imaging modality after an inconclusive B-mode ultrasound examination. There is a risk that we may not get it right with CEUS as an alternative imaging method in children and it may not fulfil its promise – but we have to try and be seen to be trying. We believe that the future of imaging gently in children lies in US with the addition of CEUS a major step in reducing the use of ionizing radiation.

beider Studien bestätigen, dass CEUS bei Kindern ebenfalls nützlich ist. Zahlreiche Fallberichte und Fallstudien erscheinen in der Literatur und loben den Wert von CEUS als zusätzliche sonografische Untersuchung, bei der die gewünschte Diagnose mit geringen Unannehmlichkeiten für das Kind gestellt werden kann – keine Strahlenexposition, keine Sedierung und keine jod- oder gadoliniumhaltige Kontrastmittel mit den entsprechenden Auswirkungen. Den Ärzten, die zu diesen Berichten beigetragen haben, die häufig nur als triviale „Fallstudien“ angesehen werden, sei an dieser Stelle gedankt für ihr Bestreben, die klinische Praxis zu verbessern und die Literatur auf diesem Gebiet bereichern. Durch die Veröffentlichung ihrer Ergebnisse hat sich eine Evidenzlage ergeben, und was zuvor ein „Tabu“ darstellte, wurde nun zur gängigen Praxis und allmählich akzeptiert.

Es sollte keine weiteren Verzögerungen geben, CEUS in der Pädiatrie zur Routinemethode zu machen. Wir haben keine Hinweis darauf, dass Mikrobubble-Kontrastmittel für das Kind schädlich sind, aber mit Vorsicht betrachtet gibt es auch keinen endgültigen Beweis für deren Sicherheit. Der einzige Weg, auf dem wir eine Sicherheitsdatenbank erhalten können, besteht darin, die Erfahrung mit der Anwendung des intravenösen CEUS prospektiv zu sammeln. In Europa steht hierfür nur das Präparat SonoVue (Bracco SpA, Milan) zur Verfügung. In den USA ist die Lizenzierung bei Erwachsenen ein Streitpunkt und eine Chance für die Anwendung von Mikrobubble-Kontrastmitteln bei Kindern bietet sich nur in Forschungszentren. Aus diesem Grund wird es etwas dauern, bis aussagekräftige Zahlen vorliegen. Insbesondere die zunehmende Erfahrung im Fernen Osten und China ist eine erfreuliche Aussicht, aber die lokalen Regelungen sind unter Umständen nicht leicht zu überwinden. Kürzlich hat die EFSUMB einen Bericht in Auftrag gegeben, der Nachforschungen in Bezug auf die Entwicklung der Anwendung von CEUS in Europa und verschiedenen Teilen der Welt anstellt. Die EFSUMB-Leitlinien sind die vielleicht die am meisten beachtete Wissensquelle für CEUS und haben daher auf dessen verstärkten klinischen Einsatz sehr große Auswirkungen. Um eine Strategie zu entwickeln, die diejenigen Ärzte die bildgebende Verfahren in der Pädiatrie anwenden dazu ermutigt, CEUS in die klinische Praxis aufzunehmen, ist es nötig, dass die nationalen und internationalen Gesellschaften mit Schwerpunkt Pädiatrie und bildgebende Diagnostik aktiv sind und ihre Mitglieder begeistern. Eindeutig ist hierbei eine Zusammenarbeit auf gefragt. Von Seiten der Hersteller der Mikrobubble-Kontrastmittel wird es keine Hilfestellung zu erwarten, da ihre Aktivitäten durch gesetzliche Vorgabe nur auf lizenzierte Anwendungen ihres Produktes beschränkt sein kann.

Die EFSUMB hat nun auf ihrer Webseite ein „Register“ eingerichtet, das prospektiv Dateneingabe ermöglicht und jegliche Nebenwirkungen dokumentiert. Ein Treffen der Fachgesellschaften um eine neue Strategie auszuarbeiten ist nötig, um die schon vorhandene Expertise der verschiedenen Foren sinnvoll zu nutzen und dadurch schnelle und brauchbare Ergebnisse zu erhalten.

Das Entscheidende ist, dass wir es unseren Kindern schuldig sind, von den schädlichen darstellenden Verfahren wegzukommen und CEUS als die „nächste Stufe“ der Bildgebung nach ergebnislosen Graustufen-US zu etablieren. Es besteht das Risiko, dass sich CEUS nicht als die richtige alternative bildgebende Methode bei Kindern erweist und die Versprechungen nicht erfüllt – aber wir müssen es ausprobieren, und als diejenigen wahrgenommen werden, die es wenigstens versucht haben. Wir glauben, dass die Zukunft einer sanften bildgebenden Diagnostik bei Kindern an UNS liegt, wobei die Einführung von CEUS ein wesentlicher Schritt zur Verminderung der Strahlenexposition ist.

References

- 1 Brenner DJ, Elliston C, Hall EJ *et al.* Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Roentgenol* 2001; 176: 289–296
- 2 Pearce MS, Salotti JA, Little MP *et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380: 499–505
- 3 Brady SL, Moore BM, Yee BS *et al.* Pediatric CT: Implementation of ASIR for substantial radiation dose reduction while maintaining pre-ASIR image noise. *Radiology* 2014; 270: 223–231
- 4 Nardone B, Saddleton E, Laumann AE *et al.* Pediatric nephrogenic systemic fibrosis is rarely reported: a RADAR report. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 173–180
- 5 Piscaglia F, Nolsoe C, Dietrich CF *et al.* The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): update 2011 on non-hepatic applications. *Ultraschall in Med* 2012; 32: 33–59
- 6 Claudon M, Dietrich CF, Choi BI *et al.* Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 11–29
- 7 Sidhu PS, Choi BI, Bachmann-Nielsen M. The EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical practice of contrast enhanced ultrasound (CEUS): a new dawn for the escalating use of this ubiquitous technique. *Ultraschall in Med* 2012; 32: 5–7
- 8 Barr RG. Off-label use of ultrasound contrast agents for abdominal imaging in the United States. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 7–12
- 9 Piskunowicz P, Kosiak W, Batko T. Intravenous application of second-generation ultrasound contrast agents in children: a review of the literature. *Ultraschall in Med* 2012; 33: 135–140
- 10 McCarville MB. Contrast-enhanced sonography in pediatrics. *Pediatr Radiol* 2011; 41 (Suppl 1): S238–S242
- 11 Darge K, Papadopoulou F, Ntoulia A *et al.* Safety of contrast-enhanced ultrasound in children for non-cardiac applications: a review by the Society for Pediatric Radiology (SPR) and the International Contrast Ultrasound Society (ICUS). *Pediatr Radiol* 2013; 43: 1063–1073
- 12 Conroy S, Choonara I, Impicciatore P *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79–82
- 13 Piscaglia F, Bolondi L. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound in Med Biol* 2006; 32: 1369–1375
- 14 Riccabona M. Application of a second-generation US contrast agent in infants and children – a European questionnaire-based survey. *Pediatr Radiol* 2012; 42: 1471–1480
- 15 van Gessel R, Moller A, Schmiedel E. Iomeprol: results of clinical trials with a new nonionic contrast medium in children. *Aktuelle Radiol* 1994; 4: 225–228
- 16 Piechaurd JF, Iserin L, Aggouri Y *et al.* Iopentol (Imagopaque 300) compared with Iopromide (Ultravist 300) in pediatric angiocardiology. A clinical trial assessing adverse events, ECG and diagnostic information. *Eur Radiol* 1997; 7: S127–S130
- 17 Meng H, Grosse-Wortmann L. Gadolinium in pediatric cardiovascular magnetic resonance: what we know and how we practice. *J Cardio Vasc Med Res* 2012; 14: 56
- 18 Jacob J, Deganello A, Sellars ME *et al.* Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) Characterization of Grey-scale Sonographic Indeterminate Focal Liver Lesions in Paediatric Practice. *Ultraschall in Med* 2013; 34: 529–540
- 19 Valentino M, Serra C, Pavlica P *et al.* Blunt Abdominal Trauma: Diagnostic Performance of Contrast-enhanced US in Children—Initial Experience. *Radiology* 2008; 246: 903–909