

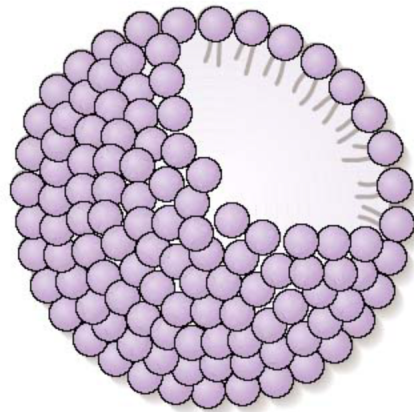


Nationella rekommendationer  
Svensk urogenitalradiologisk förenings kontrastmedelsgrupp



# ULTRALJUDS- KONTRASTMEDEL

Version 1.0 2024-09-11



**Kontrastmedelsgruppen är en underavdelning till Svensk urogenitalradiologisk förening (SURF), som in sin tur är en delförening i Svensk förening för medicinsk radiologi (SFMR)**

**För närvarande finns det följande rekommendationer från gruppen:**

- Jodkontrastmedel
- MRT-kontrastmedel
- Ultraljudskontrastmedel
- Metformin
- Överkänslighetsreaktioner

**Kontrastmedelsgruppen leds av**

Peter Leander, Lund, [peter.leander@med.lu.se](mailto:peter.leander@med.lu.se),

De tre delområdena röntgen-, MRT- och ultraljudskontrastmedel leds av varsin radiolog. Övriga medlemmar i gruppen, läkare och sköterskor, arbetar i båda grupperna efter kompetens.

**Ledare för röntgenkontrastmedel:**

Per Liss, Uppsala, [per.liss@akademiska.se](mailto:per.liss@akademiska.se)

**Ledare för MR-kontrastmedel:**

Torkel Brismar, Huddinge, [torkel.brismar@gmail.com](mailto:torkel.brismar@gmail.com)

**Ledare för ultraljudskontrastmedel**

Salem Alsaqal, Uppsala, [salem.alsaqal@akademiska.se](mailto:salem.alsaqal@akademiska.se)

**Övriga medlemmar i kontrastmedelsgruppen**

**Radiologer**

- Lennart Blomqvist, Stockholm, [lennart.k.blomqvist@ki.se](mailto:lennart.k.blomqvist@ki.se)
- Mikael Hellström, Göteborg, [mikael.hellstrom@xray.gu.se](mailto:mikael.hellstrom@xray.gu.se)
- Maria Lindblom, Linköping [maria.lindblom@regionostergotland.se](mailto:maria.lindblom@regionostergotland.se)
- Ulf Nyman, Pensionär, [ulf.nyman@bredband.net](mailto:ulf.nyman@bredband.net)
- Franciska Wikner, Umeå, [Franciska.Wikner@vll.se](mailto:Franciska.Wikner@vll.se)
- Matthias Wegener. Örebro, [matthias.wegener@regionorebrolan.se](mailto:matthias.wegener@regionorebrolan.se)

**Röntgensjuksköterskor**

- Johan Kihlberg, Linköping, [johan.kihlberg@regionostergotland.se](mailto:johan.kihlberg@regionostergotland.se)
- Niklas Lundqvist, Göteborg, [niklas.lundqvist@vgregion.se](mailto:niklas.lundqvist@vgregion.se)
- Titti Owman, Lund, [titti.owman@gmail.com](mailto:titti.owman@gmail.com)
- Christian Werner, Stockholm, [christian.werner@regionstockholm.se](mailto:christian.werner@regionstockholm.se)

**Jäv**

Jävsdeklarationer finns tillgängliga genom Peter Leander, Lund.

# Rekommendationer för Ultraljudskontrastmedel

## Allmänt om Ultraljudskontrastmedel (UKM)

Redan under 1960-talet uppmärksammades den ekogena effekten av fria gasbubblor i vätskelösning och den potentiella möjligheten att med denna effekt förstärka bilden från de högersidiga hjärtrummen under ekokardiografi. Under 1980- och 1990-talet fokuserade forskningen på att utveckla UKM bestående av gasbubblor med högre stabilitet som klarar av att stanna längre i blodbanan utan att alldeles för snabbt destrueras av ultraljudsvågorna. En annan viktig aspekt var då att minska storleken på bubblorna och utveckla mikrobubblor som kan passera kapillärerna i lungcirkulationen för att kunna avbilda de vänstersidiga hjärtrummen och övriga kroppsorgan.(1)

Idag finns fyra UKM på marknaden: SonoVue (Lumason i USA), Optison, Luminity (Definity i USA) och Sonazoid. I Sverige är endast **SonoVue** och **Optison** registrerade.

UKM ger en kraftig ökning av ultraljudsvågornas reflektion, oberoende av om mikrobubblorna rör sig eller står stilla. Den låga lösligheten av gaserna som används i dagens UKM medför en hög stabilitet och ger upphov till en god resonans redan vid låga akustiska tryck. Detta tillåter kontrastspecifik avbildning med minimal störning från omgivningen och möjlighet att utföra undersökningarna effektivt under flera minuter. Dynamiska uppladdningsmönster kan därigenom visualiseras i realtid.

Tack vare sin fysiska storlek (mindre än eller lika stora som röda blodkroppar) fungerar UKM som s.k. ”blood pool agents”, d.v.s. de lämnar inte blodbanan. Detta skiljer dem ifrån jod- och gadolinium-baserade kontrastmedel som passerar till det extravaskulära rummet. UKM tillåter därmed framställning av både makro- och mikrovaskulatur. Trots skillnad i kemisk sammansättning uppför sig alla UKM på liknande sätt vid kontrastförstärkt ultraljudsundersökning (contrast-enhanced ultrasound, CEUS). Efter intravenös injektion sker en snabb kärluppladdning som långsamt försvinner efter ungefär 5 minuter. Till skillnad från övriga UKM tas Sonazoid upp (fagocyteras) av Kupffercellerna i lever och mjälte, där det finns kvar i flera timmar. Detta skapar en ytterligare förlängd avbildningsfas, så kallad parenkymfas eller Kupffer-fas.

Det UKM som dominerar i Sverige idag är SonoVue. Det används inom både radiologisk och kardiologisk ultrasonografi. Optison används till ekokardiografi, men i mindre utsträckning. Detta dokument fokuserar därför på användning av SonoVue inom radiologin.

Rekommendationerna syftar till att ge vägledning för att hantera situationer när risk för komplikationer föreligger vid användning av UKM och skall inte betraktas som riktlinjer som alltid måste följas. Speciella omständigheter, egna erfarenheter, lokala traditioner och logistiska förutsättningar måste också beaktas. Rekommendationerna är baserade på aktuell vetenskaplig evidens. Denna är inte sällan bristfällig. Hänsyn måste också tas till ny information. I det individuella fallet är det alltid viktigt att göra en adekvat bedömning mellan risken för en kontrastmedelskomplikation och den nytta undersökningen kan ha för den enskilde patienten.

## SonoVue

SonoVue är ett s.k. ”andra generationens” UKM som består av mikrobubblor av svavelhexafluorid (SF<sub>6</sub>) som är en gas med låg löslighet i blodet, omgivet av ett stabiliserande hölje av fosfolipid. För optimal avbildning krävs att ultraljudsmaskinen utrustats med en specifik kontrastmedelsmodul/mjukvara. Med hjälp av denna mjukvara kan ekot från kontrastmedlet särskiljas från vävnadernas signaler. Det blir då möjligt att förstärka ekogeniciteten av blodbanan inklusive de minsta blodkärlen och samtidigt släcka bort all annan signal från omgivande vävnader. Svavelhexafluorid elimineras från kroppen via utandningsluft.

SonoVue är godkänt i Europa sedan 2001 och i USA (Lumason) sedan 2016.

## Säkerhetsprofilen och Biverkningar

### Överkänslighetsreaktioner

UKM har en mycket låg frekvens av anafylaxireaktioner (1:7000 patienter; 0,014%), signifikant lägre än frekvensen vid jodhaltiga DT-kontrastmedel (35-95:100 000 patienter; 0,035-0,095%).(2) Även gadoliniumbaserade kontrastmedel har högre frekvens av biverkningar (0,04%).(3)

I en serie på >23 000 bukundersökningar rapporterades 29 fall av biverkningar, varav endast två fall utgjordes av ”allvarliga” reaktioner (0,009%), utan något dödsfall.(4) I andra studier har ”allvarliga” anafylaxireaktioner av UKM observerats i ungefär 1:10 000 exponeringar (0,01%).(2)

Den övergripande rapporterade frekvensen av fatala kontrastmedelsreaktioner efter injektion av SonoVue är mycket låg (14:2 447 083 exponerade patienter; 0,0006%). Detta kan jämföras med risken för fatala reaktioner för jodhaltiga kontrastmedel (ca 0,001%). I samtliga rapporterade fall med fatala reaktioner efter användande av UKM, både bland kardiella och icke-kardiella fall, har det funnits andra medicinska omständigheter som ansetts orsaka dödsfallen.(2)

SonoVue innehåller makrogol, även känt som polyetylenglykol (PEG). Det kan finnas en ökad risk för allvarliga reaktioner hos patienter med tidigare känd överkänslighetsreaktion för PEG.

Data från 75 avslutade studier (poolade data från 6 037 patienter) i Nordamerika, Europa och Asien visade att den vanligaste biverkningen var huvudvärk (2.1%), illamående (0.9%), bröstsmärta (0.8%) och obehag i bröstet (0.5%). De flesta biverkningarna var milda och upphörde spontant inom kort tid utan kvarstående sekvele. Allergiliknande symptom och hypotension uppträdde i de flesta fall inom några minuter efter injektion av UKM.(5)

Patienten bör hållas under medicinsk övervakning under och minst 30 minuter efter administrering av SonoVue.

### **Kontrastmedelsinducerad njurskada**

UKM har inga toxiska effekter på njurarna. Inga blodprover eller förberedelser behövs före undersökningen.

### **Thyreoideafunktion**

Det finns inga hållpunkter för påverkan på thyreoideafunktionen. Inga restriktioner.

### **Lever**

UKM har inga toxiska effekter på levern. Inga blodprover behöver tas före undersökningen.

### **Hjärta**

*Patienter med instabil kardiopulmonell status:* Övervakning med EKG skall göras hos högriskpatienter när så är kliniskt indicerat.

Allergiliknande och/eller vasodilatatoriska reaktioner kan leda till livshotande tillstånd hos vissa patienter. Extrem försiktighet ska vidtas vid:

- a) nyligen inträffat akut koronarsyndrom
- b) kliniskt instabil ischemisk hjärtsjukdom inkluderande hjärtinfarkt som är pågående eller under utveckling
- c) typisk viloangina inom de senaste 7 dagarna
- d) påtaglig försämring av hjärtsymptom de senaste 7 dagarna
- e) nyligen genomförd kranskärlsbehandling
- f) andra faktorer som indikerar klinisk instabilitet
- g) akut hjärtsvikt
- h) kronisk hjärtsvikt klass III/IV
- i) allvarliga rytmstörningar

Intravenös användning av SonoVue är kontraindicerat hos patienter med höger-vänstershunt eller okontrollerad hypertoni.

### **Lungor**

Intravenös användning av SonoVue är kontraindicerat hos patienter med allvarlig pulmonell hypertension (lungartärtryck >90 mm Hg) eller "respiratory distress syndrome".

### **Feokromocytom/paragangliom**

Det finns ingen evidens för att intravenösa UKM utlöser hypertensiva kriser hos patienter med feokromocytom/paragangliom.

## Myastenia gravis

Det finns ingen evidens för att intravenösa UKM utlöser myasten reaktion med paralytisk och andningsstillestånd hos patienter med Myastenia gravis.

## Dosering

Dosering av SonoVue kan variera beroende på den avbildade kroppsdelen/förändringen, frekvensen av ultraljudsvågorna (transducersfrekvens) och det använda ultraljudssystemet. Även egen erfarenhet och lokala rutiner tas i hänsyn vid doseringen. En standarddos är 2,4 mL intravenöst, men i praktiken kan mindre doser på 1-2 ml användas nuförtiden tack vare den ökande känsligheten av de modernare ultraljudssystemen. Högre doser krävs vid användning av transducer med högre frekvenser p.g.a. den snabbare destruktions av mikrobubblorna. Lägre doser föredras ibland vid avbildning av små förändringar för att minska s.k. ”blooming artefakt”. Ingen dosjustering behövs för äldre patienter.

SonoVue skall administreras omedelbart genom injicering i en perifer ven. Varje injektion skall följas av en genomspolning med 5 mL natriumkloridlösning 9 mg/mL (0,9%).

## Indikationer

För information om aktuella hepatiska och icke-hepatiska användningsområden hänvisas till EFSUMB:s riktlinjer: <https://efsumb.org/guidelines-recommendations-english-versions/>

## ”Off-label”

Termen ”off-label” definieras som användning som avviker från den godkända produktresumén för ett läkemedel, såsom användning på icke godkänd indikation, med avvikande dos eller med avvikande administrationsätt. Mer information finns på Läkemedelsverkets webbsida: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/forskrivning/skriva-recept/lakemedelsverkets-syn-pa-off-label-forskrivning>

Off-label användning av SonoVue kan övervägas baserat på dokumenterad vetenskap och beprövad erfarenhet, vilket framför allt gäller barn.

## Barn

I Europa är SonoVue inte godkänt för intravaskulär administrering hos patienter under 18 år. Intravesikal användning av SonoVue är däremot godkänt i Europa för att detektera vesikoureteral reflux. Kliniska erfarenheter ger inga hållpunkter för att SonoVue skulle uppvisa annan riskfrekvens eller andra biverkningar hos barn än hos vuxna. CEUS används off-label i den pediatrika populationen, exempelvis vid karakterisering av leverförändringar och abdominalt trauma. The Food and Drug Administration (FDA) i USA godkände i 2016 intravenös användning av Lumason (SonoVue) för pediatrik leverundersökning, vilket är en viktig utveckling för pediatrik bilddiagnostik.

Signifikant reduktion av joniserande strålar kan uppnås i många områden genom användande av CEUS hos pediatrika patienter.(6)

Tillgängliga publicerade studier visar hög säkerhetsprofil av SonoVue i den pediatrika populationen och ger stöd för off-label användning och kommer på sikt även möjliggöra godkänd intravenös användning i Europa.(7-10)

## Graviditet

Djurstudier tyder inte på några skadliga effekter. Begränsad data på människor finns publicerad och har inte visat någon skadlig effekt.(11,12) Som en försiktighetsåtgärd, är det att föredra att undvika användning av SonoVue under graviditeten, enligt FASS.

## Amning

Kliniska data saknas, men baserat på dess snabba eliminering från kroppen via utandningsluften, anses det att amningen kan återupptas två till tre timmar efter administrering av SonoVue.

## Beredning och Hållbarhet

SonoVue får användas inom maximalt sex timmar efter blandning.

## Referenser

1. Frinking P, Segers T, Luan Y, Tranquart F. Three Decades of Ultrasound Contrast Agents: A Review of the Past, Present and Future Improvements. *Ultrasound Med Biol* 2020;46(4):892-908.
2. Dietrich CF, Nolsoe CP, Barr RG, et al. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver - Update 2020 - WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultraschall Med* 2020;41(5):562-585.
3. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(4):1124-1127.
4. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in M, Biology Study Group on Ultrasound Contrast A. The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006;32(9):1369-1375.
5. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report EMA/84084/2014. SonoVue. international nonproprietary name: sulfur hexafluoride. 2014.

6. 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(9):1063-1073.
7. Torres A, Koskinen SK, Gjertsen H, Fischler B. Contrast-enhanced ultrasound using sulfur hexafluoride is safe in the pediatric setting. *Acta Radiol* 2017;58(11):1395-1399.
8. Yusuf GT, Sellars ME, Deganello A, Cosgrove DO, Sidhu PS. Retrospective Analysis of the Safety and Cost Implications of Pediatric Contrast-Enhanced Ultrasound at a Single Center. *AJR Am J Roentgenol* 2017;208(2):446-452.
9. Mao M, Xia B, Chen W, et al. The Safety and Effectiveness of Intravenous Contrast-Enhanced Sonography in Chinese Children-A Single Center and Prospective Study in China. *Front Pharmacol* 2019;10:1447.
10. Ntoulia A, Anupindi SA, Back SJ, et al. Contrast-enhanced ultrasound: a comprehensive review of safety in children. *Pediatr Radiol* 2021;51(12):2161-2180.
11. Schwarze V, Marschner C, Negrao de Figueiredo G, Rubenthaler J, Clevert DA. Single-Center Study: Evaluating the Diagnostic Performance and Safety of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Pregnant Women to Assess Hepatic Lesions. *Ultraschall Med* 2020;41(1):29-35.
12. Windrim R, Kingdom J, Jang HJ, Burns PN. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the prenatal evaluation of suspected invasive placenta percreta. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(10):975-978.