

Gadoliiniumipõhine kontrastaine: meie aja probleemid ja lahendused



Tallinn
31.10.2018

Merli Ilves
resident, V aasta
Radioloogiakliinik
Tartu Ülikooli Kliinikum

Gadoliiniumi-põhised kontrastained - lugu tänaseni

- Olulised daatumid ajajoonel
 - Murrangulised teadustööd
 - Kliinilised probleemid
 - Patsientide initsiatiiv
-
- Seadusandlik ja regulatoorne pool
 - Alternatiivid Gd-põhistele kontrastainetele
 - Kuidas edasi?

MRT-uuringud ja Gd-põhised kontrastained

- 30 a jooksul > 300-450 milj kontrastainega uuringut
- > 30-40 milj kontrastainega uuringut aastas
- Kontrastainega uuringuid tehakse 25% juhtudest
 - enamjaolt aju ja selg
 - kõhupiirkond, rinnad ja süda
- Turuosad:
 - Ameerikas 35%, Euroopas 42% ja Aasias 22%

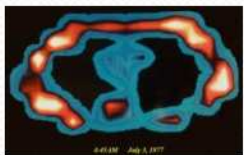
MRT

1977 1988



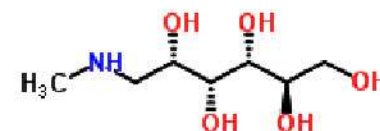
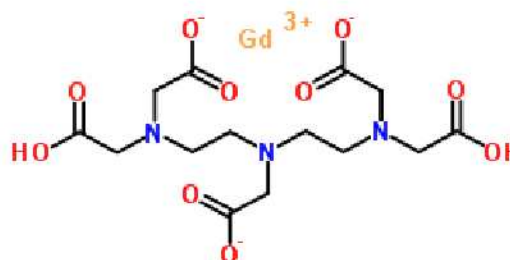
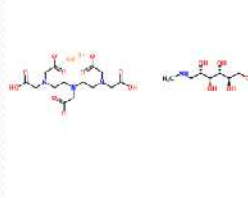
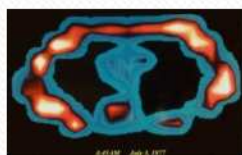
1977
Midnight July 2,
MR Scan of Larry Minkoff's
Chest (T-8)
Commences in

2014 2018



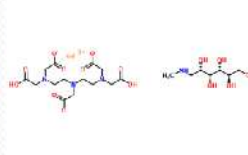
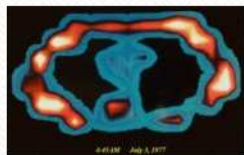
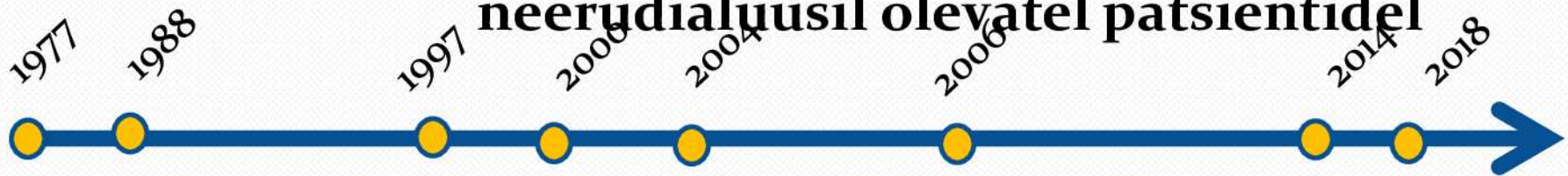
4:45AM July 3, 1977

MRT ja Gd aialaioon



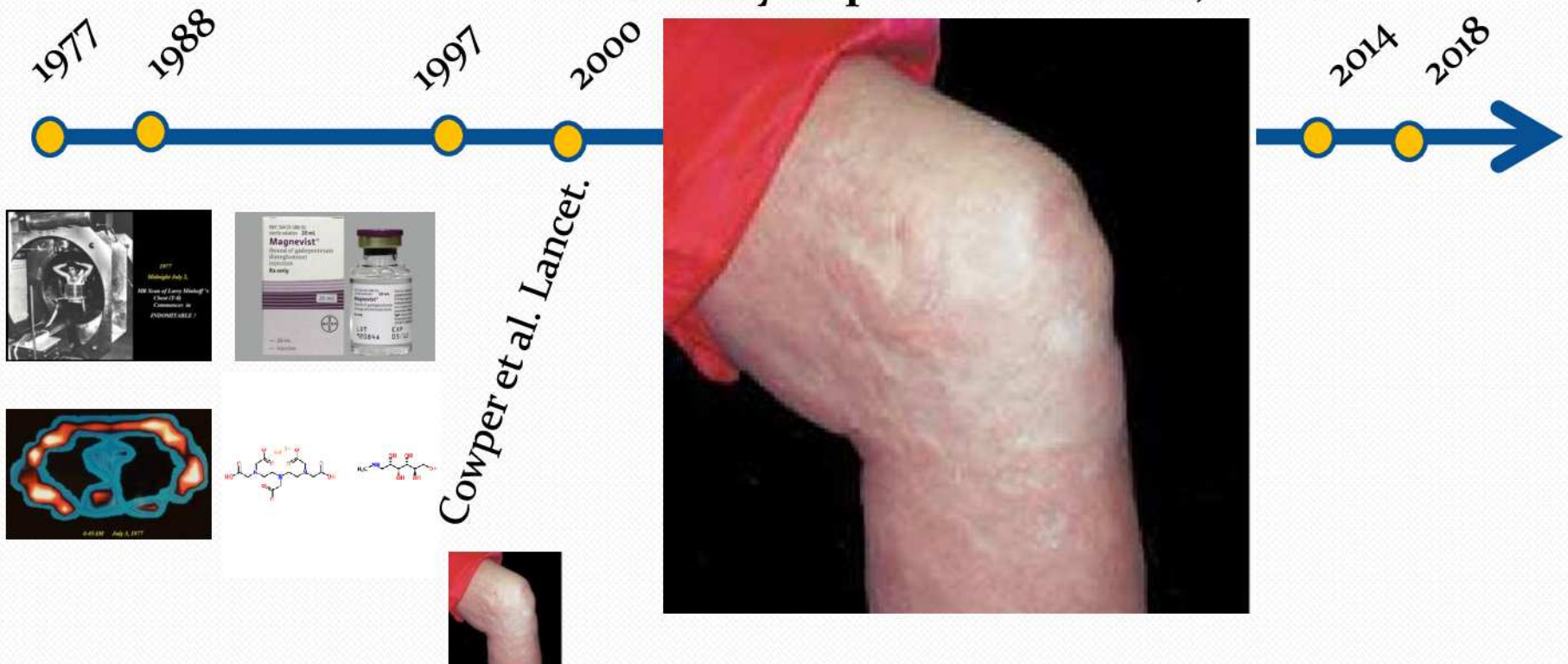
MRT ja Gd ajajoon

Skleromüsködeemi-sarnased
nahahaigused
neerudialüüsil olevatel patsientidel



MRT ja Gd ajajoon

Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al.
Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in
renal-dialysis patients. Lancet, 2000.

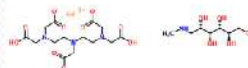
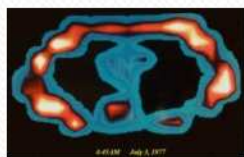


Nefrogeenne süsteemne fibroos (NSF)

- NSF
 - on progressiivne potentsiaalselt fataalne mitmeid organeid haarav süsteemne fibroseeriv haigus
 - seotud Gd-põhiste kontrastainetega riskigrupi haigetel.
- Krooniline neerupuudulikkus (lõpp-stadiumites)
- NSF patsientidel, kes said suures doosis Gd-põhist kontrastainet
 - rohkem seotud NSF: 78% Omniscan (mitte-ioonne, lineaarne), 1% OptiMark (mitte-ioonne, lineaarne), 20% Magnevist (ioonne, lineaarne)
- NSF aastal 2017
 - kirjanduses kokku kirjeldatud 815 haigusjuhtu (73% USA, 21% Euroopas - peamiselt Suurbritannia, Saksamaa, Taani)
 - 1603 haigusjuhtu raporteeritud FDA-le (60 USA haiglat moodustavad 93%, limiteerivad faktorid: duplikatsioon ja valideerimine)
 - ~600 haigusjuhtu USAs seotud kohtuprotsessidega
- Uute juhtude arv vähenenud, täiendatud juhised neeruhaigete uurimiseks Gd-kontrastainetega

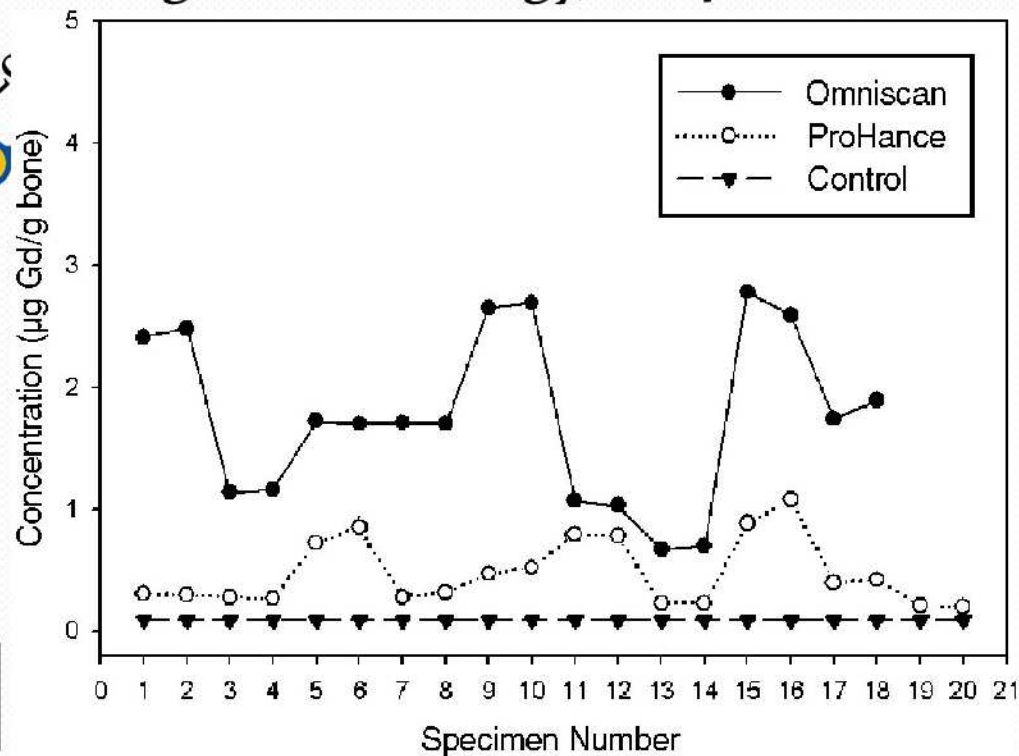
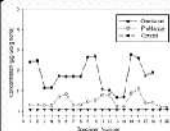
MRT ja Gd ajajoon

Gd-ladestumine luudes. Gibby et al. Investigative Radiology, 2004.



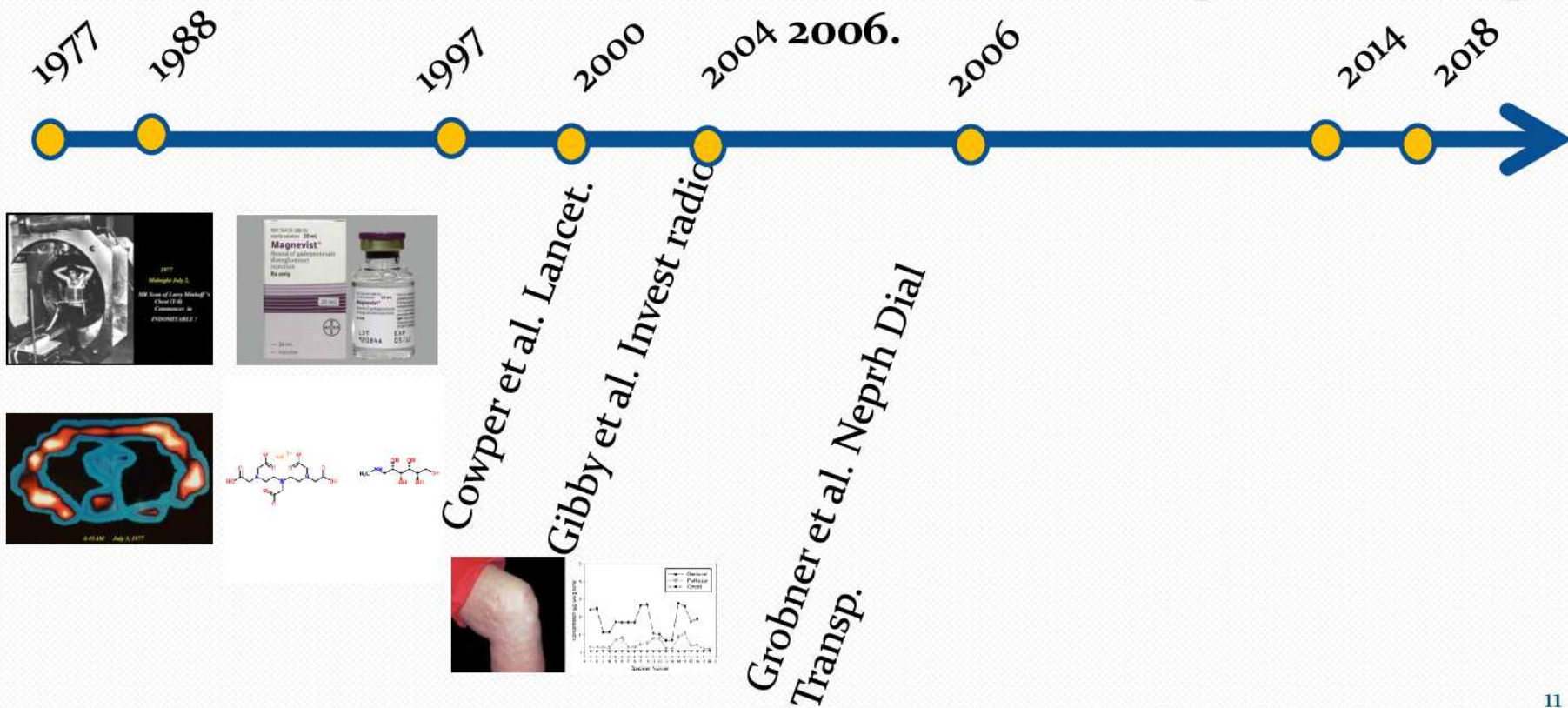
Cowper et al. Lancet.

Gibby et al. Invest radiol.



MRT ja Gd ajajoon

Seos NSF ja Gd-põhiste kontrastainete vahel. Grobner, Nephro Dial Transpl,





Volume 21, Issue 4
April 2006

Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? FREE

Thomas Grobner 

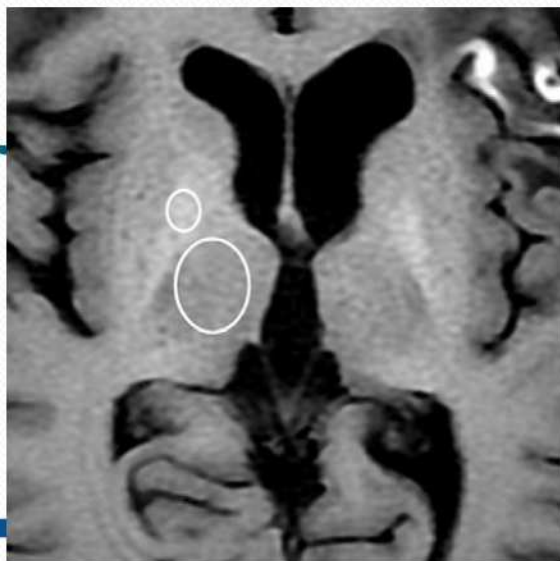
Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 21, Issue 4, 1 April 2006, Pages 1104–1108, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfk062>

Published: 23 January 2006 **Article history** ▼

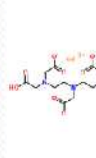
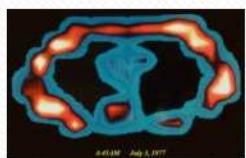
- Uurimus, nefrogeenne fibroseeriv dermopaatia (NFD)
- 9 patsienti (vanus 58 +/- 10,3 a), neeruhaiguse lõpp-stadiumis (dialüüsil 30+/-16 kuud)
- MRT-angiograafia, i/v Gd-DTPA (Magnevist) 2-4 nädalat enne nahasümptomite teket
- 5 patsiendil nahasümptomid:
 - naha paksenemine ja induratsioon, algusega alajäsemetelt kuni kehatüvele ja ülajäsemetele,
 - kaasvalt valulikkus vastavas piirkonnas, konjuktiivi erüteem, kollakad skleeranaastud
- Histoloogiliselt: NFD
- NFD/NFS ei tuntud enne märtsi 1997 -> haiguspildi äkiline ilmumine - > uus aine, uus tehnika põhjuseks

MRT on

1977 1988

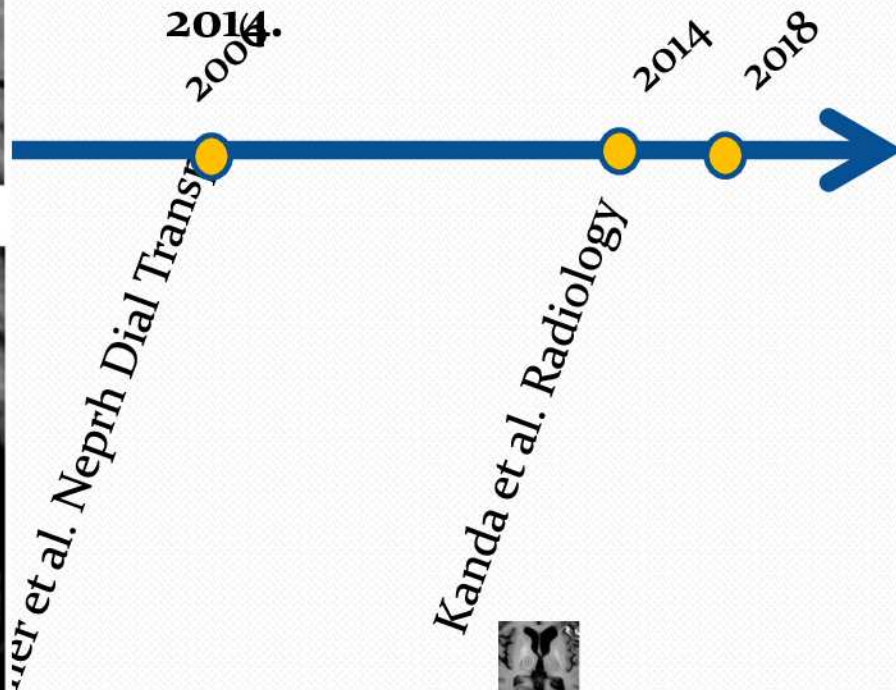


a.



c.

Gd ladestumine ajus.
Kanda et al. Radiology,
2014.



High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadolinium-based Contrast Material¹

Radiology

Purpose:

To explore any correlation between the number of previous gadolinium-based contrast material administrations and high signal intensity (HSI) in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted magnetic resonance (MR) images.

Tomonori Kanda, MD, PhD
Kazunari Ishii, MD, PhD
Hiroki Kawaguchi, MD
Kazuhiro Kitajima, MD, PhD
Daisuke Takeoka, MD, PhD

Kanda et al, 2014

- Eesmärk: täpsustada seost eelnevate Gd-põhiste kontrastainete manustamiskordade ja signaliinensiivsuse (SI) vahel *nucleus dentatus*'es ja *globus pallidus*'es, sõltumata neerufunktsioonist
- Haiglas 6 või enam MR-uuringut kontrastainega (Magnevist ja Omniscan)
- Järeldus: signaalitõus *nucleus dentatus*'es ja *globus pallidus*'es on seoses Gd-põhineva kontrastaine manustamiskordadega, $P < 0,001$

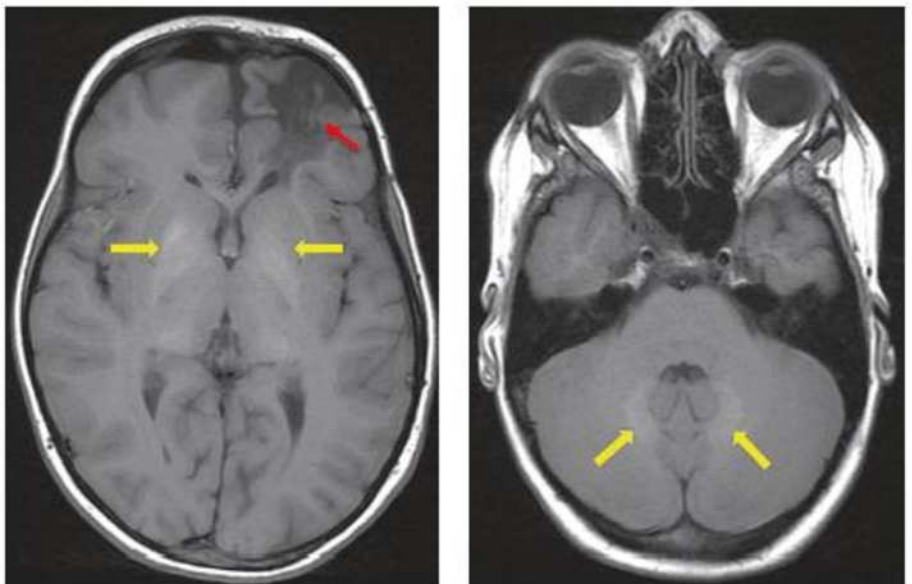


45. a N, glioblastoma, kemoterapia, postop. a. T1W, natiiv, signaalitõus *globus pallidus*'es, vrld *thalamus*. b. T2W – samal tasemel; c. T1W- signaalitõus *nucleus dentatus*'es, vrld *pons*, d. T2W – samal tasemel

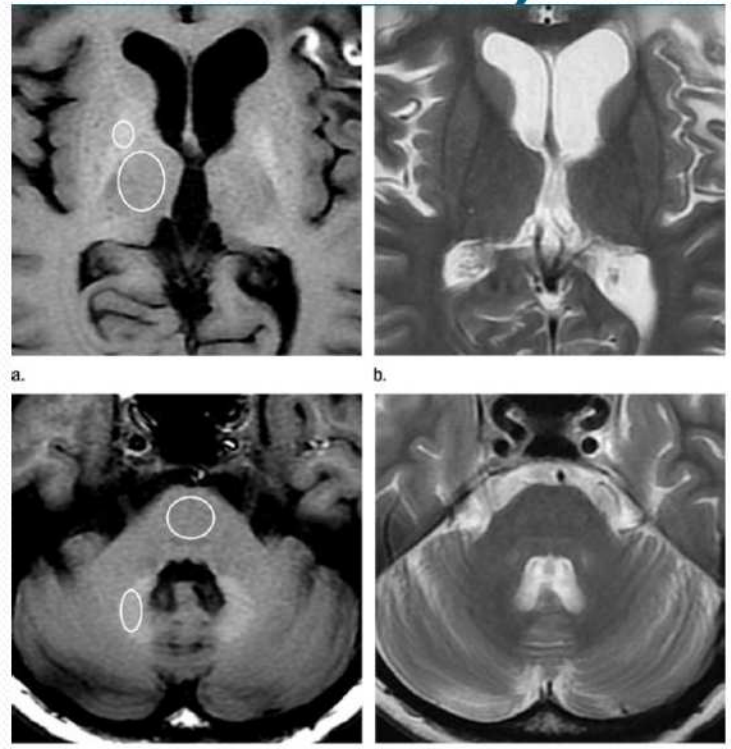
Kanda et al, 2014

Gadoliiniumi võimalik ladestumine ajukoos

Reet Otsus – Põhja-Eesti Regionaalhaigla radioloogiakeskus



Pilt 3 ja 4. 2016. aastal ilma kontrastaineta tehtud MRT-uuring peaajust, T1-kujutis: mõlemal pool *globus pallidus*'es (vasakpoolne pilt) ja *nucleus dentatus*'es (parempoolne pilt) esineb signaaliintensiivsuse tõus (kollased nooled). Lisaks on näha vasakul frontaalsagaras operatsioonijärgne ajukoos muutus (punane nool).



... a N, glioblastoma, kemoterapia, postop. a. T1W, natiiv, signaalitõus *globus pallidus*'es, vrld *thalamus*. b. T2W – samal tasemel; c. T1W- signaalitõus *nucleus dentatus*'es, vrld *pons*, d. T2W – samal tasemel

Magnevist – lineaarne, ioonne, Omniscan – lineaarne, mitte-ioonne

Gd farmakokineetika

- Heade paramagneetiliste omadustega
- Eliminatsioon plasmast ($T_{1/2}$ 1,6 tundi), uriinist ($T_{1/2}$ 2,6 tundi)
- Vaba Gd^{3+} toksiline, peab olema seotud orgaanilise ligandiga
- Sõltuvalt ligandi struktuurist: makrotsükliline ja lineaarne
 - füsiol. tingimustes ($37^{\circ}C$, inimese seerumis): mitteioonne lineaarne, ioonne lineaare ja makrotsükliline
- Gd kompleksi kineetiline stabiilsus – dissotsiatsiooni määr,
 - tasakaalu saavutamine, kui kiiresti Gd^{3+} vabaneb Gd-kompleksist
 - kõrge kineetilise stabiilsuse korral on dissotsiatsiooni määr madalam kui eliminatsiooni kiirus -> vabanenud Gd^{3+} hulk ebaoluline
- Gd-KA jaoks kineetiline stabiilsus: pH 1 kineetiline stabiilsus

Gd farmakokineetika

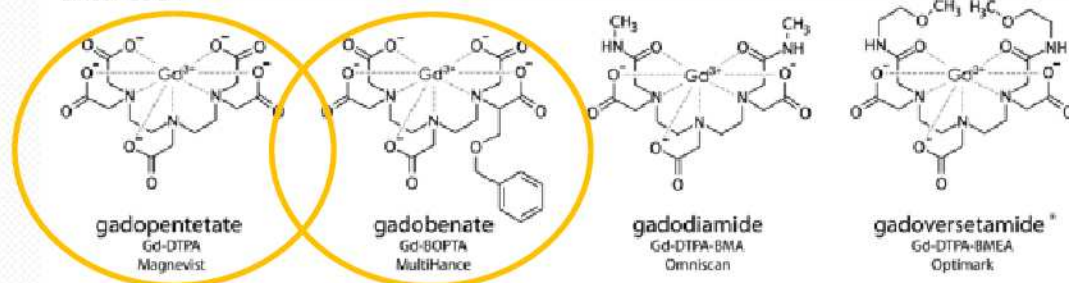
- Termodünaamiline stabiilsus (TDS)
- Energia, mida on vaja Gd^{3+} iooni vabastamiseks metalliligandilt
- Kui TDS on suur, kelaat ei vabasta Gd^{3+} lihtsalt
- Defineeritud pH1 tasemel
- „Tingimuslik stabiilsus“ pH7,4 („conditional stability“, pH 7 termodünaamiline stabiilsus)

- In vivo, Gd-kompleksil mitmeid konkureerijaid
- Endogeensed katioonid konkureerivad Gd^{3+} iooniga ligandi suhtes
 - Fe^{3+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} ja Ca^{2+}
- Endogeensed anioonid konkureerivad Gd^{3+} iooni suhtes
 - fosfaat, karbonaat, hüdroksiid
- Transmetallisatsioon

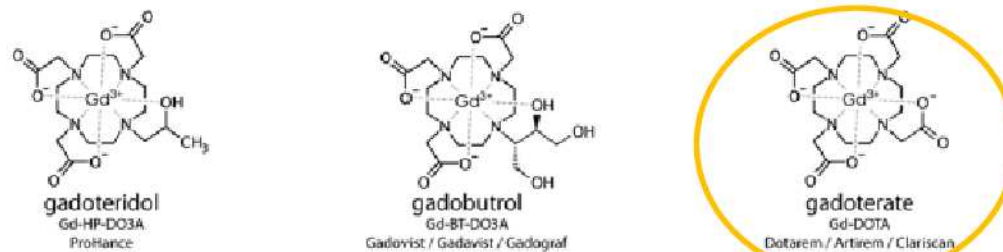
- Neerufunktsiooni häire korral vähenenud eliminatsioon -> Gd-kompleks kauem kehas, dissotsiatsiooni risk

Makrotsüklilised ja lineaarsed Gd-põhised kontrastained

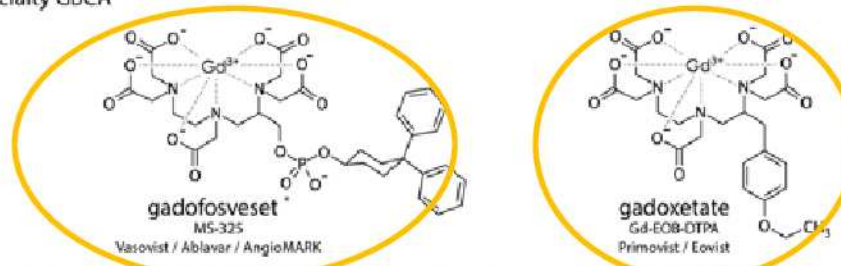
Linear GBCA



Macrocyclic GBCA



Specialty GBCA



 ionised

Figure 1: Structures of commercial gadolinium-based contrast agents (GBCAs). Top row GBCAs are the linear agents. Middle row GBCAs are the macrocyclic agents, by virtue of their closed ring N-containing backbone. Bottom row: Specialty GBCAs, which are both protein (primarily albumin) binders. Gadoxetate and gadobenate are very weak protein binders, and gadofosveset is a stronger protein binder. * GBCAs that have been withdrawn from the U.S. market.

Gd-põhiste kontrastainete biokeemilised omadused

Table 1: Gadolinium-based contrast agents currently approved for clinical use: biochemical properties

Chemical Structure	Trade Name	Thermodynamic Stability Constant	Conditional Stability Constant	Elimination Pathway
Linear				
Nonionic				
Gadodiamide	Omniscan, 0.5 mmol/mL	16.8	14.9	Renal
Gadoversetamide	OptiMARK, 0.5 mmol/mL	16.6	15	Renal
Ionic				
Gadopentetate dimeglumine	Magnevist, 0.5 mmol/mL	22.1	17.7	Renal
Gadobenate dimeglumine	MultiHance, 0.5 mmol/mL	22.6	18.4	93% Renal 3% Biliary
Gadoxetic acid disodium	Primovist, 0.25 mmol/mL	23.5	NA	50% Renal 50% Biliary
Gadofosveset trisodium	Vasovist, 0.25 mmol/mL ^a	22	NA	91% Renal 9% Biliary
Macrocyclic				
Nonionic				
Gadoteridol	ProHance, 0.5 mmol/mL	22.8	17.1	Renal
Gadobutrol	Gadavist, 0.5 mmol/mL	21.8	NA	Renal
Ionic				
Gadoterate meglumine	Dotarem, 0.5 mmol/mL	25.4	19	Renal

Stabiilsus:

makrotüskliline ioonne > makrotsükliline mitte-ioonne > lineaarne ioonne > lineaarne mitte-ioonne

Gd toksilisus

- Vaba Gd^{3+} lahustumatu pH 7,36 juures (aeglane ekskretsioon)
- Bioloogilistes protsessides konkureerib Ca^{2+}
 - voltaaz-tundlike Ca-kanalite blokaator (inhibeerib sile-, skeleti- ja südamelihase kontraktsiooni, närviimplusi ülekannet, verehüübimist)
- Ensüümide inhibeerimine
 - Ca^{2+} ja Mg^{2+} aktiveeritud ATP
 - mõned dehüdrogenaasid ja kinaasid,
 - glutatioon-S-transferaas
- Ca-tundlike retseptorite agonist
- Mõnede tsütokiinide ekspressiooni võimendamine, mitokondriaalsete funktsioonide takistamine, oksüdatiivse stressi põhjustamine
- Retikuloendoteliaalse süsteemi võimas inhibeerija
- Fibroblastide proliferatsiooni stimuleerija

Gd retensioon ja ladestumine

- Gd-põhistel kontrastainetel keeruline farmakokineetiline käitumine inimese kehas.
- Ka norm neerufn-ga inimestel, in vivo, Gd leid kudedes (luu, aju)
- Gibby *et al*
 - Totaalne puusaliigese artroplastika
 - 0,1 mml/kg Omniscan või proHance 3-8 päeva enne operatsiooni
 - Omniscan 2,5 korda suurem Gd ladestumine kui ProHance
- Järeluuringus White *et al*
 - kasutasid veelgi sensitiivsemat analüütilist meetodit: Omniscan 4 korda rohkem Gd ladestumist kui ProHance
- Darrah *et al*
 - Gd ladestub luus, püsib >8 aasta
- Uurijad hindavad, et ca 1% manustatud Gd doosist vabaneb kelaadist ja ladestub luudes (ka norm neerufn-ga pt-del)

Omniscan – mitte-ioonne lineaarne, ProHance – mitte-ioonne makrotsükliline

Gd retensioon ja ladestumine

- Viisid, kuidas Gd ladestub kudedes, on senini veel täpselt selgumata
- Kui palju vaba Gd on vaja, et esile kutsuda kudedes struktuuralseid muutusi ja olla kliiniliselt oluline
- Xia *et al*
 - Uurisid katkenud hematoentsefaalsebarjääriga (HEB) ajutuumori haigeid (elektron mikroskoopia, spektroskoopia) – Gd oli ladestunud ka ilma tõsise neeruhaigusega
- McDonald *et al* ning Kanda *et al*
 - Gd ladestused neuraalses koes (intaktne HEB, norm neerufn). *Post mortem* uuringutel ilmnisid Gd-põhjustatud histoloogilised muutused.
- Neuraalsetes kudedes Gd ladestub mitteühtlase mustri järgi – McDonalds *et al* näitasid, et *nucleus dentatus*'es , järgnes *globus pallidus*
 - väikeaju valgeaine > frontaalsagara korteks > frontaalsagara valgeaine
- Sarnaseid MR signaali muutusi *nucl dentatus*'es ja/või süvatumades esineb
 - sclerosis multiplexi, neurofibromatoosi, hüpoparatreoidismi, manganismi, pärilike ainevahetushaiguste, Fahri tõve korral
 - need anatoomilised piirkonnad tundlikud metallide ladestumisele

Gd retensioon ja ladestumine

- Luudes ja teistes kudedes Gd ladestumine seletatav kapillaaride lähedusega (Gd ja Ca sarnane käitumine)
- Pole selge, missuguses vormis Gd kudedes on (kelateeritud või mitte)
 - valguga-seotult, lahustumatu sool, makrofaagi-siseselt
- Fosfaadi ja karbonaadiga seotud Gd on lahustumatu ja ei tekita T₁ signaali (s.t. radioloogi silmale detekteerimatu)
- Kudede Gd-ladestused on tihti seotud Ca, P, Fe ja Zn olemasoluga.

Gd ladestuse kliiniline tähtsus

- Kliiniliselt oluline
- Metall, mida inimorganismis ei esine
- Ladestunud Gd pikaajalised ja kumulatiivsed efektid pole teada (norm neerufn-ga pt-del)
- Gd ladestuse kroonilised sümptomid, alates 1 kuu peale kontrastainega uuringut
 - valu, põletustunne, tuimus, luuvalud, lihasnõrkus, nägemise halvenemine, kuivad silmad, naha värvuse häired, lööve, raske kontsentreeruda, tinnitus, tasakaaluhäired, jäsemete turse

Gadolinium Toxicity

shedding light on the effects of retained gadolinium from Contrast MRI

search

The Lighthouse Project

- alates 2014.a.
- toetusgrupp info jagamiseks
- hetkel 230 liiget: USA, Kanada, Austraalia, Hispaania, UK, Hiina, Malaisia, Iraan
- tulevasel liikmel vajalik teha 24H-uriinitest Gd suhtes, viimase kontrastainega MRT-uuringu kuupäev ja uuringute arv kokku
- koostöö teadlastega



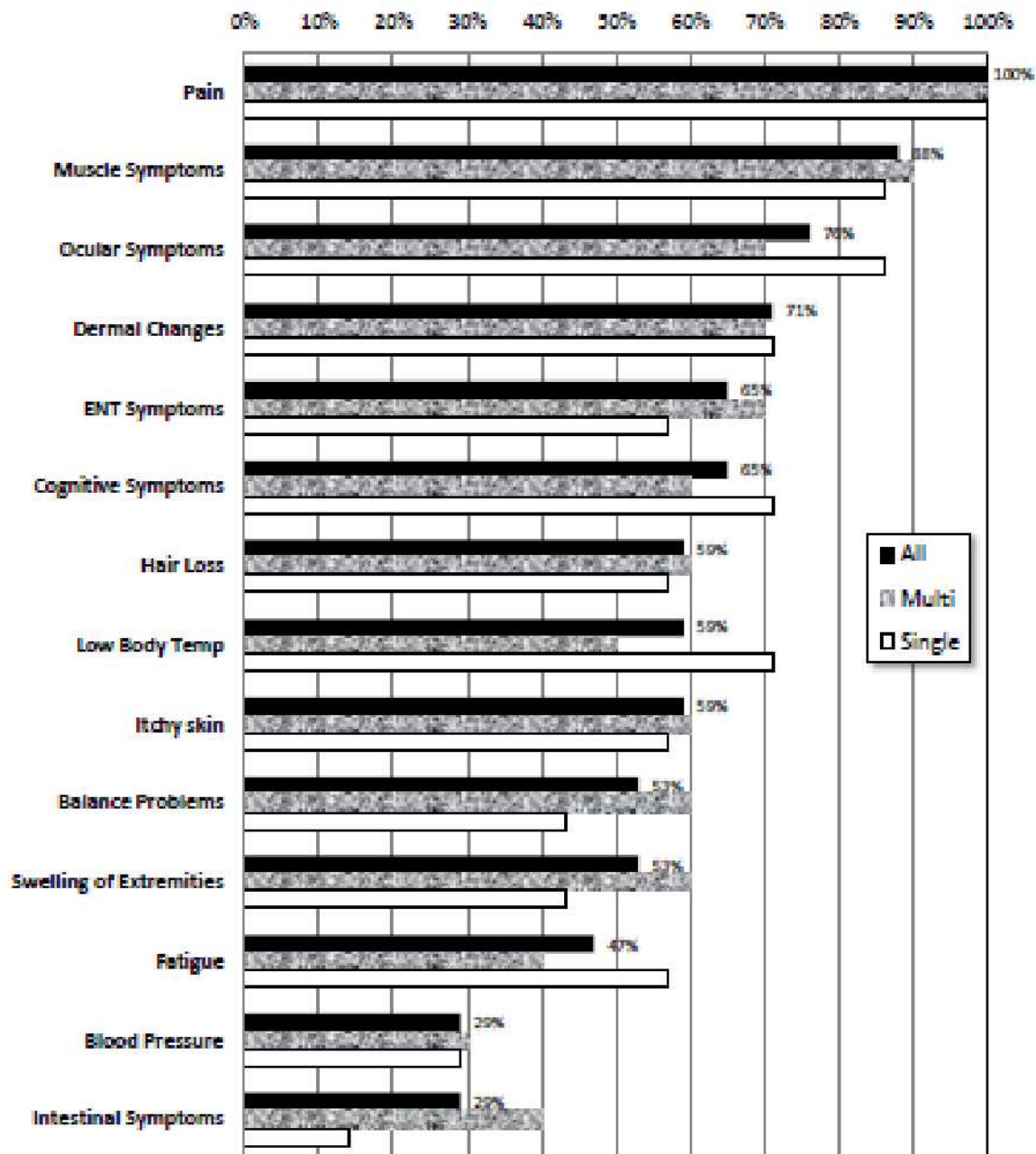
*Hubbs Grimm,
Lighthouse Project
kaasasutaja.*



*Sharon Williams,
Lighthouse Project
kaasasutaja.*

- Lighthouse Project
- küsitlus 2014. a
- 17 grupi liiget

Percentage of Symptoms Reported
Showing Single and Multiple Contrast MRI Differentiation



Ühed tuntuimad eestkõnelejad

Chuck Norris claims his wife was poisoned during MRI scans, sues for \$10 million



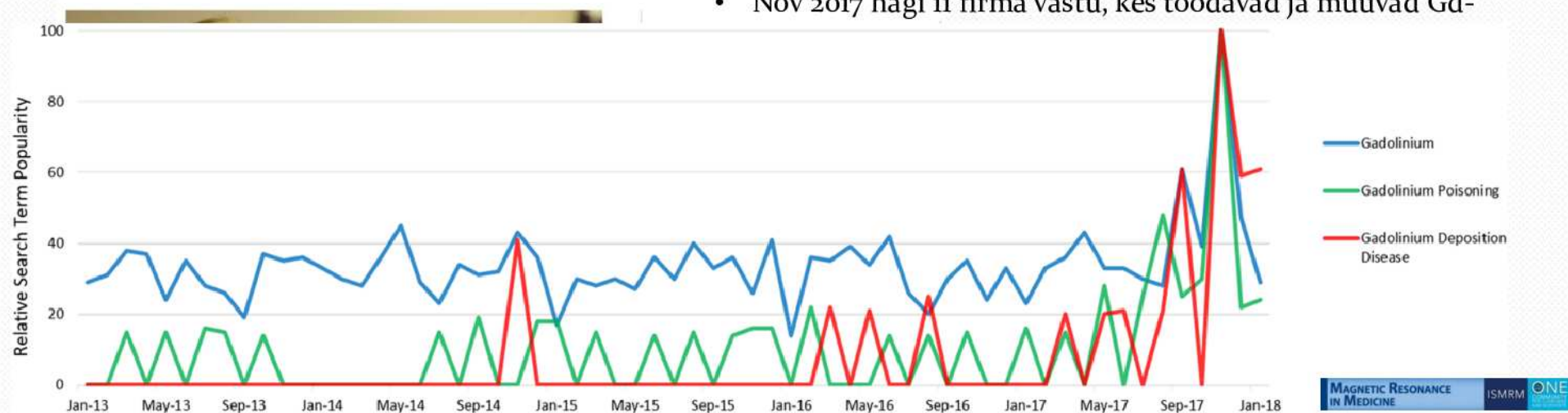
Actor Chuck Norris and his wife, Gena. (Tony Gutierrez/AP)

- Nov 2017 hagi 11 firma vastu, kes toodavad ja müüvad Gd-põhist kontrastainet (Bracco S.p.A, McKesson Corp, jne)
- 2012. a Gena O'Kelley – 3 järjestikkust MRT-uuringut 8 päeva jooksul (uuriti RA suhtes) - > südamepekslemine ja tugev põletav tunne, tuimus, nõrkus, värisemine, kognitiivne defitsiit, neerukahjustus, raskused hingamisega
- Väidavad, et kaebused on seotud Gd-põhise kontrastaine manustamisest MRT-uuringute jooksul.
- Kaebused süvenesid
- Ravi Hiinas, diagnoostiti tõusnud Gd tase- kelateerimise-ravi ja tüvirakkude ravi, barokamber
- Kaebused taandusid osaliselt, periooditi krambid käes jne

Ühed tuntuimad eestkõnelejad

Chuck Norris claims his wife was poisoned during MRI scans, sues for \$10 million

- Nov 2017 hagi 11 firma vastu, kes toodavad ja müüvad Gd-



- Combined Google trends graph for search terms “Gadolinium,” “Gadolinium Poisoning,” and “Gadolinium Deposition Disease” from January 2013 to January 2018. The peak search term popularity occurred between the dates October 29–November 11

Juristid tulevad appi

Gadolinium Deposition Disease Lawsuit

Home - New Orleans Gadolinium Lawsuit

New Orleans Gadolinium Claims: Lawsuit Information for New Orleans Residents

Lawyers Helping New Orleans Persons and Families Harmed by MRI Contrast Side Effects



Research shows that contrast agents used to enhance magnetic resonance imaging (MRI) can cause a serious and chronic illness known as Gadolinium Deposition Disorder (GDD). Gadolinium is a heavy metal used in contrast dyes to aid the viewing of internal organs during MRI. Aware of gadolinium's toxicity to humans, drug companies promised that patients with normal kidney function would routinely excrete gadolinium and experience no MRI contrast agent side effects. In fact, gadolinium from MRI contrast agents can be retained in toxic deposits throughout the body, potentially causing the patient to develop Gadolinium Deposition Disorder. The disease has no cure and is characterized by chronic pain in the skin and bones, kidney damage, and cognitive loss; extreme cases involve a hardening of the skin that can result in death.

Nations around the world have taken aggressive steps to protect their citizens, banning the production of certain harmful gadolinium contrast dyes. Several FDA Gadolinium warnings have been issued, yet MRI dye agents containing the toxic substance are still in wide use in New Orleans and around the United States. Persons in New Orleans who have undergone multiple MRIs with high gadolinium levels are at risk for developing gadolinium deposition disorder at any time. Evidence suggests industry executives were aware of the danger of gadolinium deposition disorder long before the FDA alerted the public. An estimated 30 million Americans undergo MRI each year.

A high profile gadolinium deposition disease lawsuit made national news in 2017 -- that of Gena Norris, wife to the celebrity actor Chuck Norris. Chuck Norris' wife filed MRI contrast lawsuits against three drugmakers, alleging she has suffered from gadolinium deposition disease as a result of subsequent MRIs. Gena, Chuck Norris' wife, is seeking more than \$10 million in damages and compensation. Our attorneys believe that persons in New Orleans who have suffered MRI contrast dye side effects may be entitled to meaningful compensation by filing lawsuits related to gadolinium deposition disease and MRI contrast side effects suffered in New Orleans. Our attorneys offer free case evaluations to persons and the family members of persons residing in New Orleans harmed by the same disease as Chuck Norris' wife.

Should I File a Gadolinium Lawsuit in New Orleans

Persons and the family members of persons in New Orleans who have suffered health problems as a result of exposure to gadolinium during MRI may be entitled to real compensation by filing a gadolinium



No-Cost, No-Obligation New Orleans Gadolinium Lawsuit Case Review



Who Can File a Gadolinium Lawsuit?

If you or a loved one suffered from MRI side effects or gadolinium deposition disorder, you may be entitled to damages. We provide free no-obligation New Orleans MRI lawsuit case reviews. We do not charge attorney fees unless you receive compensation and you are under no obligation after your initial consultation.

Contact Us for a Free Case Review

Hi, I'm here to help if you have questions.



Juristid tulevad appi

Gadolinium Deposition Disease Lawsuit

Home - New Orleans Gadolinium Lawsuit

New Orleans Gadolinium Claims: Lawsuit Information for New Orleans Residents

Lawyers Helping New Orleans Persons and Families Harmed by MRI Contrast Side Effects



Research shows that contrast agents used to enhance magnetic resonance imaging (MRI) can cause a serious and chronic illness known as Gadolinium Deposition Disorder (GDD). Gadolinium is a heavy metal used in contrast dyes to aid the viewing of internal organs during MRI. Aware of gadolinium's toxicity to humans, drug companies promised that patients with normal kidney function would routinely excrete gadolinium and experience no MRI contrast agent side effects. In fact, gadolinium from MRI contrast agents can be retained in toxic deposits throughout the body, potentially causing the patient to develop Gadolinium Deposition Disorder. The disease has no cure and is characterized by

No-Cost, No-Obligation New Orleans Gadolinium Lawsuit Case Review



Gadolinium Lawyers for New Orleans Residents

Having won millions of behalf of families harmed by large corporate entities, our gadolinium lawyers for New Orleans cases are prepared to bring their expertise and significant resources to your aid in New Orleans. Representing clients from New Orleans, our gadolinium lawyers will pursue justice no matter how complex the case. Contact our gadolinium attorney team serving New Orleans residents for a free, no-obligation consultation. Read full information from gadolinium attorneys for filing a claim for MRI contrast issues or gadolinium deposition disease in New Orleans.



Should I File a Gadolinium Lawsuit in New Orleans

Persons and the family members of persons in New Orleans who have suffered health problems as a result of exposure to gadolinium during MRI may be entitled to real compensation by filing a gadolinium



Contact Us for a Free Case Review

Hi, I'm here to help if you have questions.



Regulatoorne pool

- 27.06.2015 FDA (the National Centre for Toxicological Research of the U.S.)
 - avaldas turvalisuseriski teadande, aju Gd ladestuste riskihindamine patsientide jaoks on uurimises (korduvad uuringud Gd-kontrastainega)
- 22.05.2017 FDA
 - ajukoos ladestunud Gd-st pole identifitseeritud ühtegi kõrvaltoimet tervisele
 - puuduvad tõendid, et Gd ladestumine on tervisele ohtlik, mistõttu pole vajalik piirata Gd-põhiste kontrastainete kasutamist, kuid jätkatakse ohutuse uuringuid ning plaanis avalikkuse teavitamine tulevikus
 - kutsub üles teatama kõrvaltoimetest FDS MedWatch programmi raames
- 08.12.2017 FDA
 - soovitas lisada hoiatuse toodetele Gd ladestumisest organites
- 18.03.2016 European Medicines Agency (EMA)
 - alustatakse uuriguid patsientide Gd aju ladestuste suhtes, kellele on tehtud Gd-kontrastainega MRT-uuringuid

European Medicines Agency (EMA) – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2017

Product	Type (formulation)	Recommendation
Artirem / Dotarem (<i>gadoteric acid</i>)	macrocyclic (i.v.)	maintain
Artirem / Dotarem (<i>gadoteric acid</i>)	macrocyclic (intra-articular)	maintain
Gadovist (<i>gadobutrol</i>)	macrocyclic (i.v.)	maintain
Magnevist (<i>gadopentetic acid</i>)	linear (intra-articular)	maintain
Magnevist (<i>gadopentetic acid</i>)	linear (i.v.)	suspend
Multihance (<i>gadobenic acid</i>)	linear (i.v.)	restrict use to liver scans
Omniscan (<i>gadodiamide</i>)	linear (i.v.)	suspend
Optimark (<i>gadoversetamide</i>)	linear (i.v.)	suspend
Primovist (<i>gadoxetic acid</i>)	linear (i.v.)	maintain
Prohance (<i>gadoteridol</i>)	macrocyclic (i.v.)	maintain

- Suurbritannia (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA))
 - Alates 01.01.2018 peatatakse müügiluba Omniscani ja Magnevisti jaoks
 - Multihance ja Primovist lubatud kasutada ainult maksa hilisfaasi MRT-uuringutel



- Apteekrile
- Ettevõtjale
- Kodanikule
- Arstile



- Ravimiametist
- EL Nõukogu eesistumine
- Inimestel kasutatavad ravimid
- Veterinaaravimid
- Bioloogilised preparaadid
- Õigusaktid
- Järelevalve ja kokkuvõtted

Uudised > Uudised >

Uudised

- Ravimiohutus
- Tameraskused
- Inimestel kasutatavad ravimid
- Veterinaaravimid

Gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete müügilubade peatamine

28.12.2017



Euroopa Komisjoni otsuse alusel peatab Raviamet 28. detsembrist 2017. a järgmiste intravenoosseks kasutamiseks mõeldud lineaarsete gadoliiniumühendite müügiload

Gadopenteethape (Magnevist, Magneqita)

Gadodiamiid (Omniscan)

Nende ravimite olemasolevad varud on lubatud ära kasutada.

Lineaarsetest gadoliiniumi sisaldavatest kontrastainetest jääb Eestis müügiluba kehtima **gadokseethapet** sisaldaval ravimil Primovist.

Kasutusele jäävad ka **intravenoossed ja intraartikulaarsed makrotsüklilised kontrastained**.

Otsus põhineb Euroopa Raviameti (EMA) poolt läbi viidud hindamise tulemustel, kus leidis kinnitust, et lineaarsete gadoliiniumi sisaldavate ainete kasutamisel ladestub ajukoes suurem kogus gadoliiniumi võrreldes makrotsükliliste kontrastainetega. Gadoliiniumi ladestumine on leidnud kinnitust mass-spektromeetria abil gadoliiniumisisalduse mõõtmistel, samuti ajukoe signaali intensiivsuse tugevnemisel magnetresonantsuuringutel.

Kuigi siiani ei ole andmeid kahjulikest toimetest või neuroloogilistest kõrvaltoimetest seoses gadoliiniumi ladestumisega ajukoes, ei ole pikaajalised riskid teada ning

Uudised KKK Viited Sisukaart

- Registrid
- Teatised
- Kriisikontakt
- Viimased uudised



ACR kontrastaine juhend 2017.

Versioon 10.3

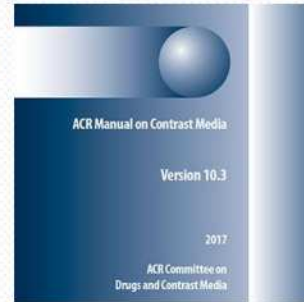
- ACR kategooriad riski ja kliinilise kogemuse põhjal.



ACR kategooria	Geneeriline nimi	Firma nimi
GRUPP 1 Enim NSF juhte	Gadodiamide Gadoversetamide Gadopentetate dimeglumine	Omniscan OptiMARK Magnevist
GRUPP 2 Vähe või ebaselged NSF juhud	Gadoteridol Gadobutrol Gadobenate dimeglumine	ProHance Gadovist(US)/Gadavist (EU) MultiHance
GRUPP 3 Uued ained turul	Gadoxetic acid disodium sool Gadofocveset trisodium	Eovist(US)/Primovist (EU) Ablavir

ACR kontrastaine juhend 2017.

Versioon 10.3

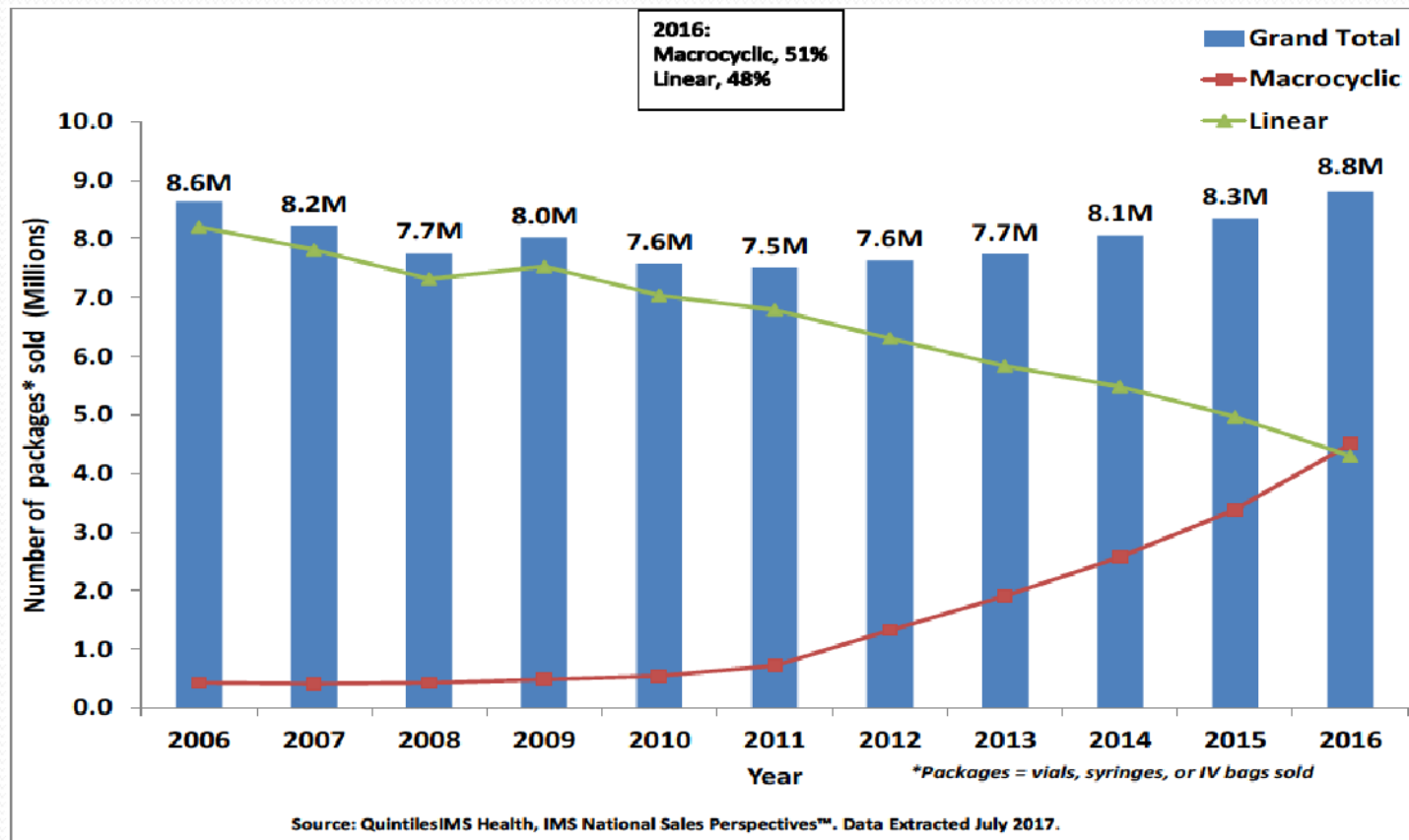


- Grupp II kontrastained
 - NSF risk on madal, kui pt-le manustatakse standard- või madalas doosis selle grupi kontrastaineid, enne i/v kontrastaine manustamist hinnata neeru funktsiooni (küsimustik, vereanalüüs)

- Grupp I ja III kontrastained
 - NSF risk olemas, kui patsiendil:
 - dialüüs
 - tõsine või lõpp-staadiumis krooniline neeruhaigus (eGFR <30 mL/min 1,73m²) ilma dialüüsita
 - äge neeruhaigus

Makrotsüklilised *versus* lineaarsed Gd-põhised kontrastained (USAs)

- Tootjate poolt müüdüd Gd-põhiste kontrastainete ühikud, 2006-2016



Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates

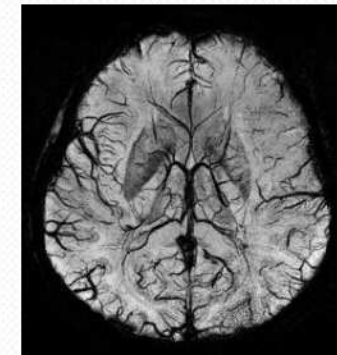
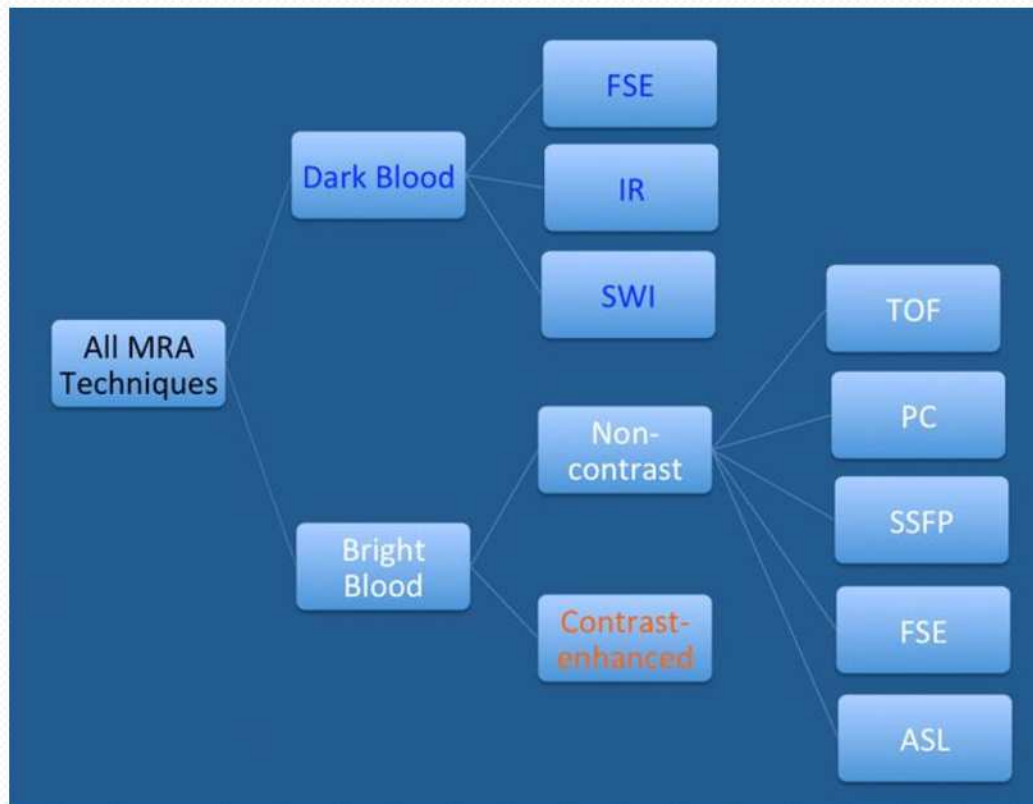
Robert J. McDonald, MD, PhD • Deborah Levine, MD • Jeffrey Weinreb, MD • Emanuel Kanal, MD • Matthew S. Davenport, MD • James H. Ellis, MD • Ptula M. Jacobs, PhD • Robert E. Lenkinski, PhD • Kenneth R. Maravilla, MD • Martin R. Prince, MD, PhD • Howard A. Rowley, MD • Michael F. Tweedle, PhD • Herbert Y. Kressel, MD

- 2018. a veebruaris kohtumine Bethesdas

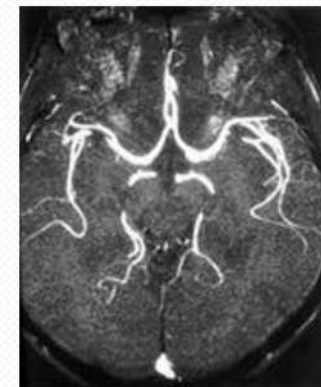


- teadlased, tööstuse eksperdid, FDA esindajad
- (a) kas Gd ladestumine mõjutab ja häirib inimkeha kudede funktsioone
- (b) kas Gd ladestumine on põhjuslikus seoses lühi- ja pikaajaliste kliiniliste haigusväljendustega
- (c) kas haavatavamad patsiendirühmad on suuremas ohus haigestuda kliiniliselt väljenduvasse haigusesse

Milleks üldse Gd-kontrastaine?!?



Dark pool MRA (SWI)



Bright pool MRA (TOF)

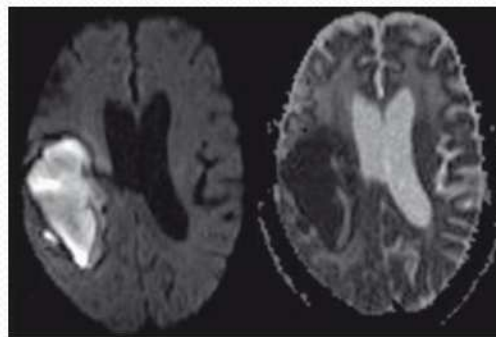
MRA tehnikate klassifikatsioon

Lühendid: FSE = fast spin echo, IR = inversion recovery, SWI = susceptibility weighted imaging, TOF = time-of-flight, PC = phase contrast, SSFP = steady-state free precession, ASL = arterial spin labelling

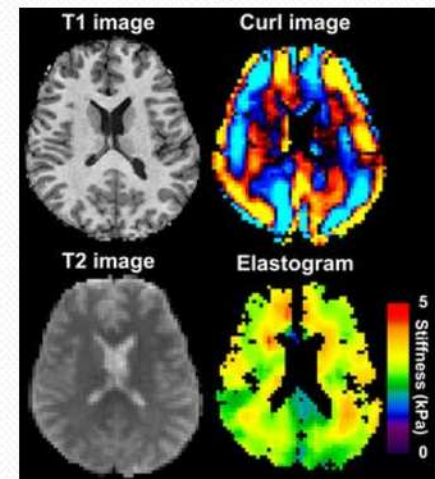
Milleks üldse Gd-kontrastaine?!?

- Multiparameetriline MRT
- DWI – difusiooni restriksioon
- Elastograafia - fibroos
- MR spektroskoopia – metaboliidid
- (DSC – vaskularisatsioon, Gd-ga)
- (DCE – permeaabelsus, Gd-ga)
- DSC – dynamic susceptibility contrast
- DCE – dynamic contrast enhanced

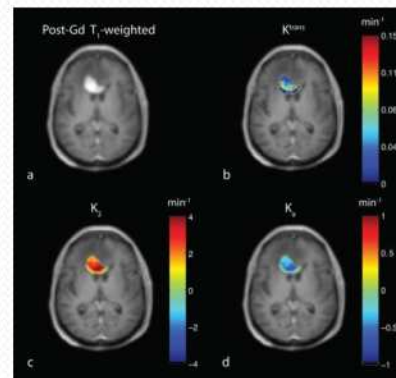
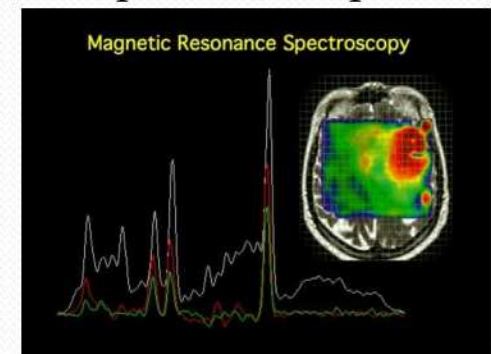
DWI/ADC




Elastogramm



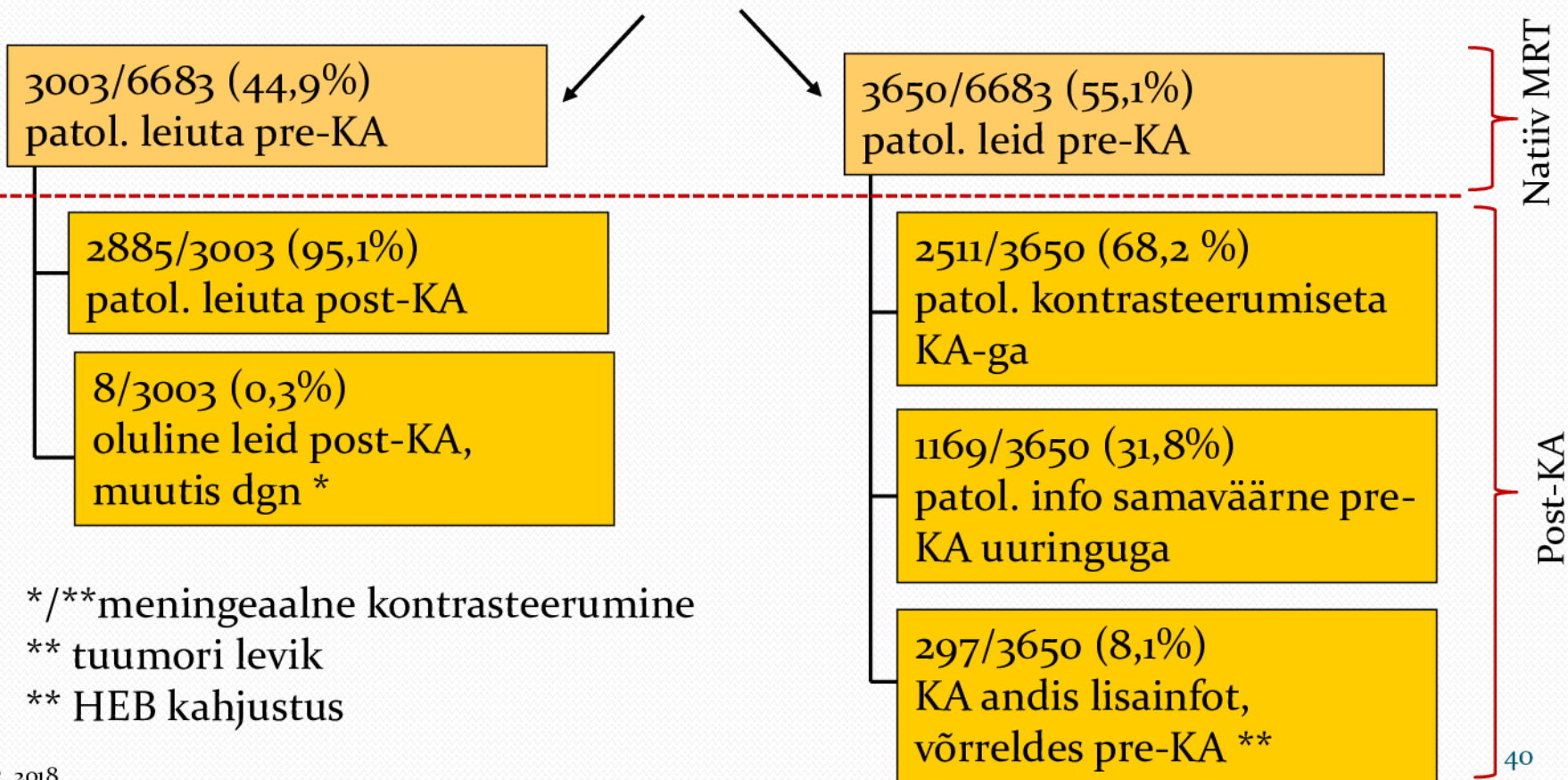
Spektroskoopia




Do we need gadolinium-based contrast medium for brain magnetic resonance imaging in children?

Dennis Dünger¹  · Matthias Krause² · Daniel Gräfe¹ · Andreas Merkenschlager³ · Christian Roth¹ · Ina Sorge¹

6683 aju- uuringut, lapsed <16 a, 2005-2016 a, Leipzigi ülikoolihaigla



Do we need gadolinium-based contrast medium for brain magnetic resonance imaging in children?

Dennis Dünger¹  · Matthias Krause² · Daniel Gräfe¹ · Andreas Merkenschlager³ · Christian Roth¹ · Ina Sorge¹

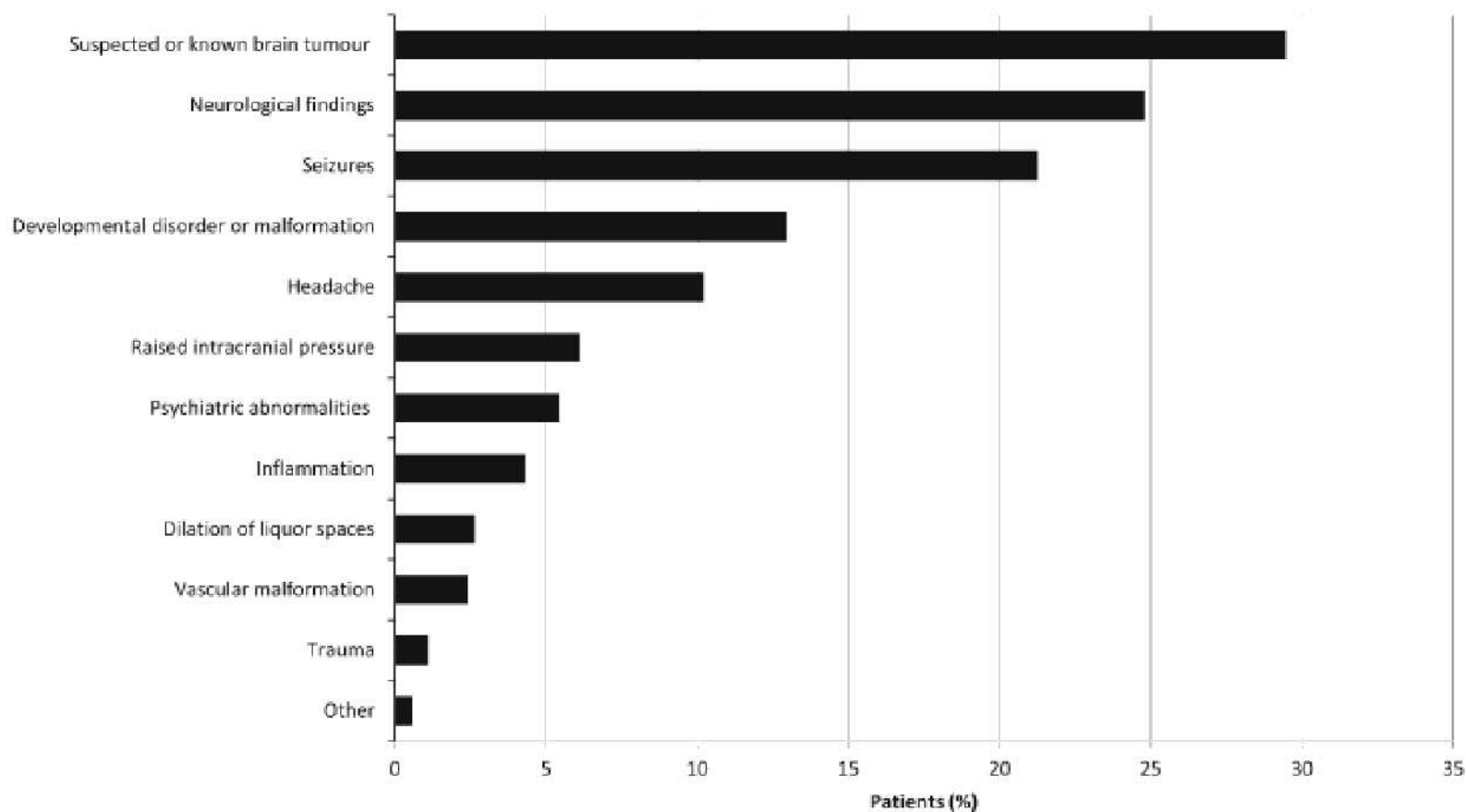


Fig. 1 Clinical reasons for brain MRI (percentages)

Radioloogi roll igapäevases töös

- Uuringutellimuste eelnev läbivaatamine
 - individuaalne otsus, kas vaja KA-ga uuringut või mitte
 - patsiendist lähtuvate riskide hindamine
- Radioloog viibib uuringu tegemise juures
 - uuringuprotokollide dünaamiline juhtimine
- Patsiendi „uuringute pass“(KA doos, tüüp, uuringuprotokoll jne)
- (info kättesaadavus RIS ja PACS kaudu)

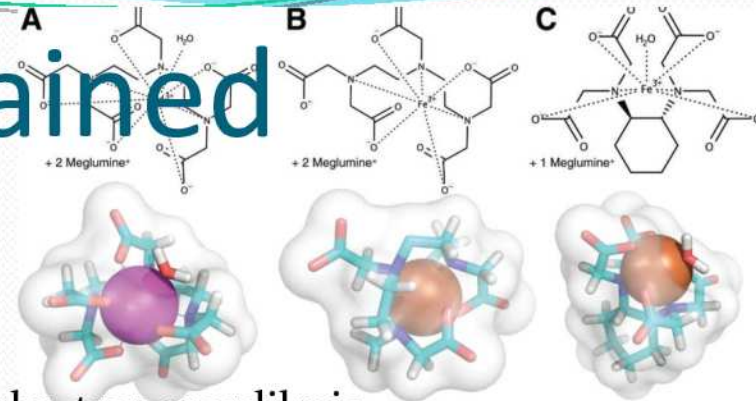


Alternatiivid

Uued MRT kontrastained

- **Fe-põhine kontrastaine**
- Esimesed katsetused Fe-kelaatidega 1985. a
- Fe^{3+} , suhteliselt kõrge paramagnetism
- inimkehas Fe jaoks süsteemid olemas (omastamiseks, transpordiks ja ladustamiseks)
- Fe-kelaatide stabiilsus mitu korda parem kui Gd-kelaatidel
- sünteesitud 2 madala molekulkaaluga Fe-kelaati (Fe-tCDTA ja Fe-DTPA; *trans-cyclohexane diamine tetraacetic acid* ja *pentetic acid*), võrreldud Magnevisi T₁ kontrastefektidega
- kaks Fe-kelaati (doseeritud 2-5 korda suuremas doosis), sarnane tulemus Magnevistiga tüüpilise MRT või MR-angiograafia korral

- **Xe-gaasi kontrastaine**
- sissehingatav inertne gaas, uuringuks vajalik 1 liiter gaasi, eemaldub väljahingates
- hüperpolariseeritud Xe 129, süstevaba
- ajukoe perfusioon läbi intaktse hematoentsefaalse barjääri
- kujutiste kvaliteet sarnane PET- uuringuga (O^{15}), kuid mitte võrreldav MRT Gd-kontrastainega aju perfusiooni uuringutega



Fe-kelaadid (Fe-tCDTA ja Fe-DTPA)

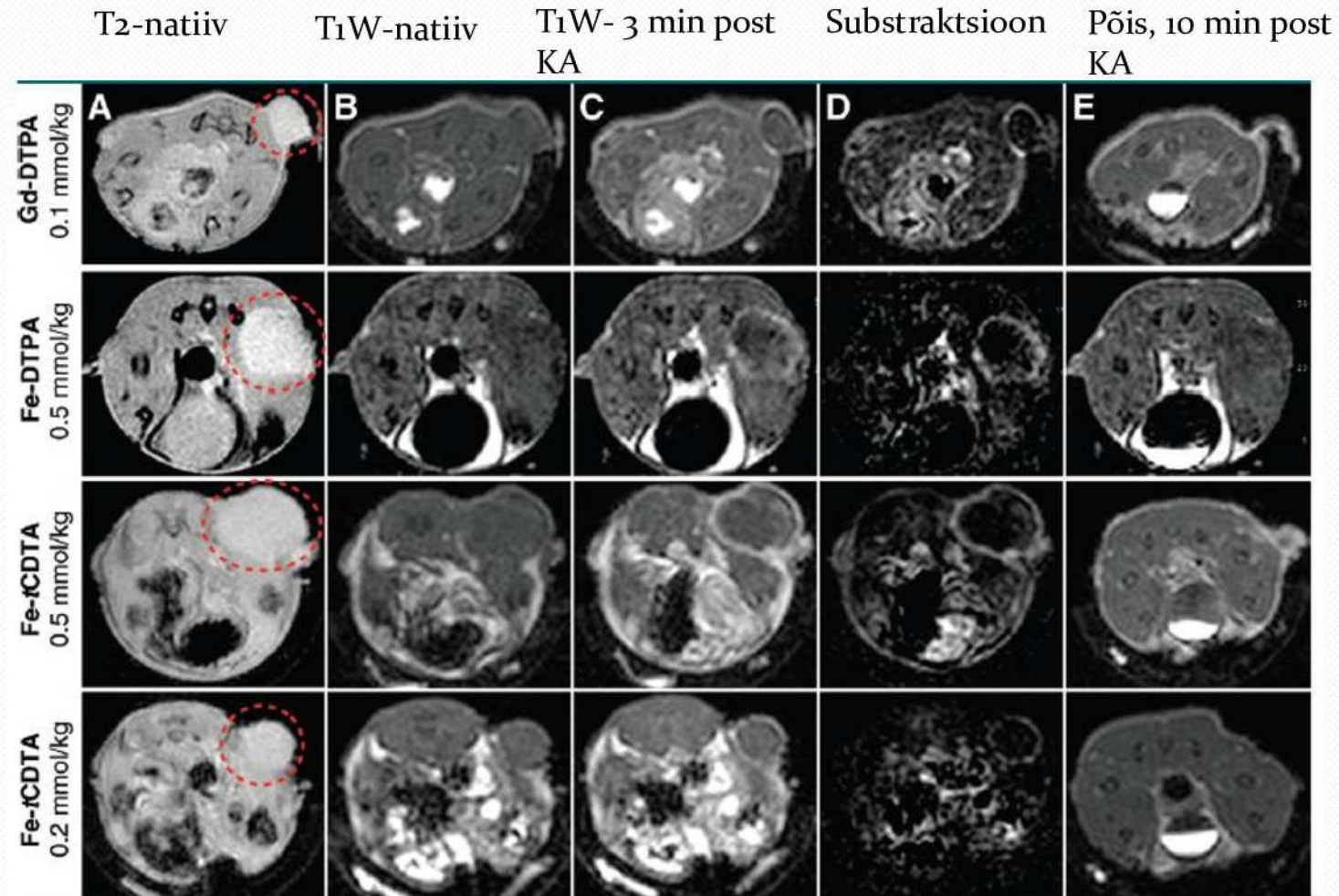
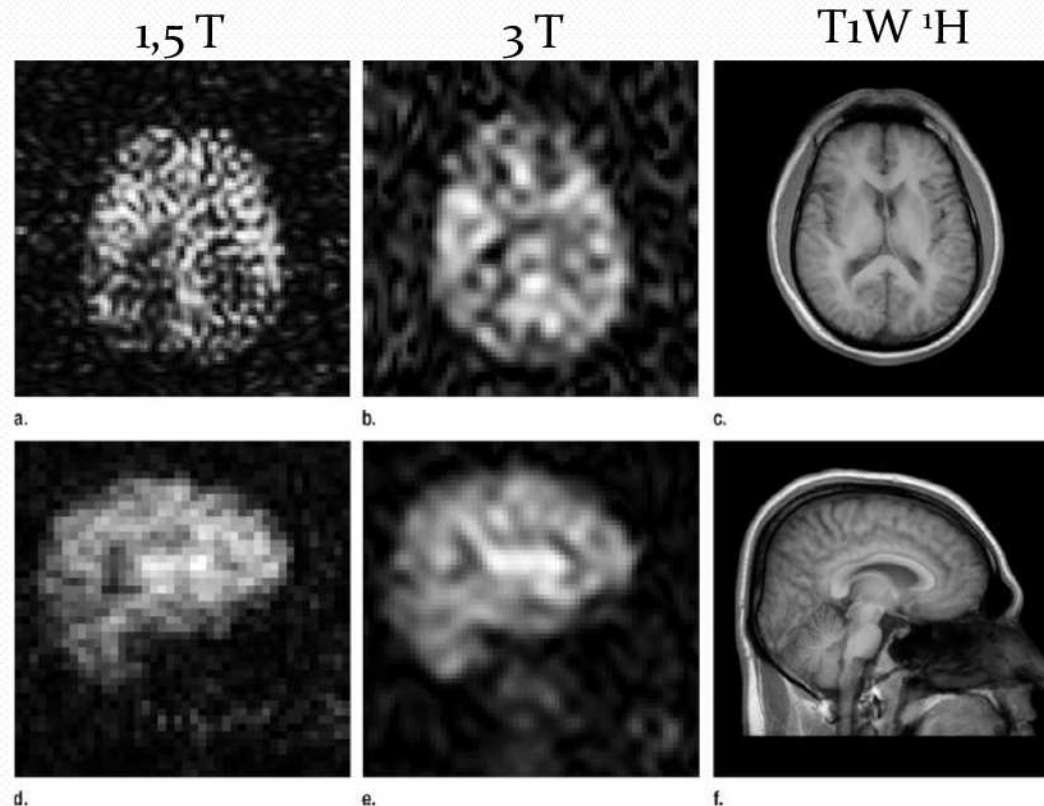
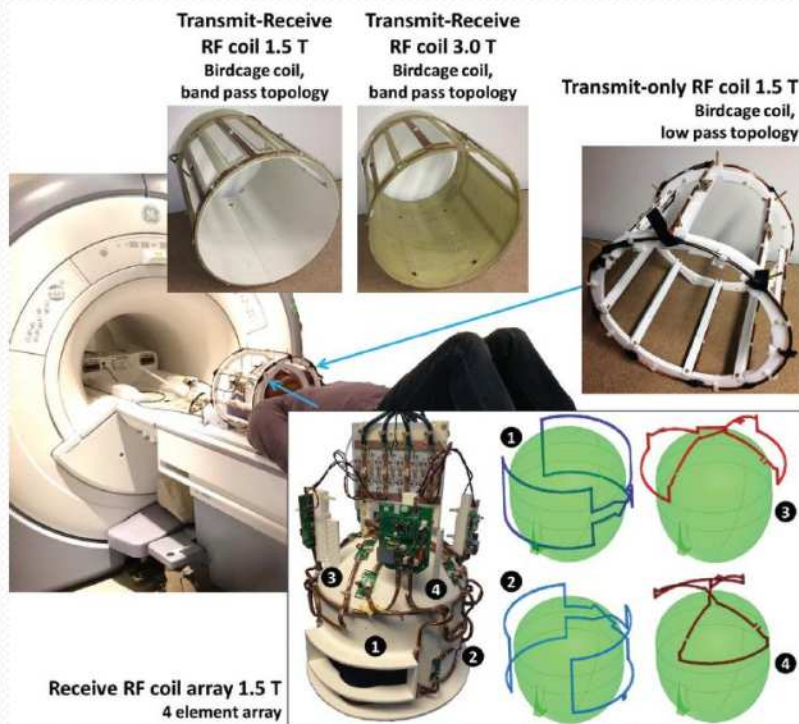


Figure 5: Images show examples of in vivo T1 contrast effects of Gd-DTPA, Fe-DTPA, and Fe-tCDTA at 1.5 T: A, T2-weighted preinjection images with tumors indicated by dashed circles; B, T1-weighted preinjection images in same position; C, T1-weighted images acquired approximately 3 minutes after injection in the same position; D, subtraction images of B and C; and, E, bladder approximately 10 minutes after injection.

Hüperpolariseeritud ^{129}Xe MRT-uuring



- ^{129}Xe 4-kanalise vastuvõtja RF koili ülesse panek, koos ainult saatva RF koiliga.

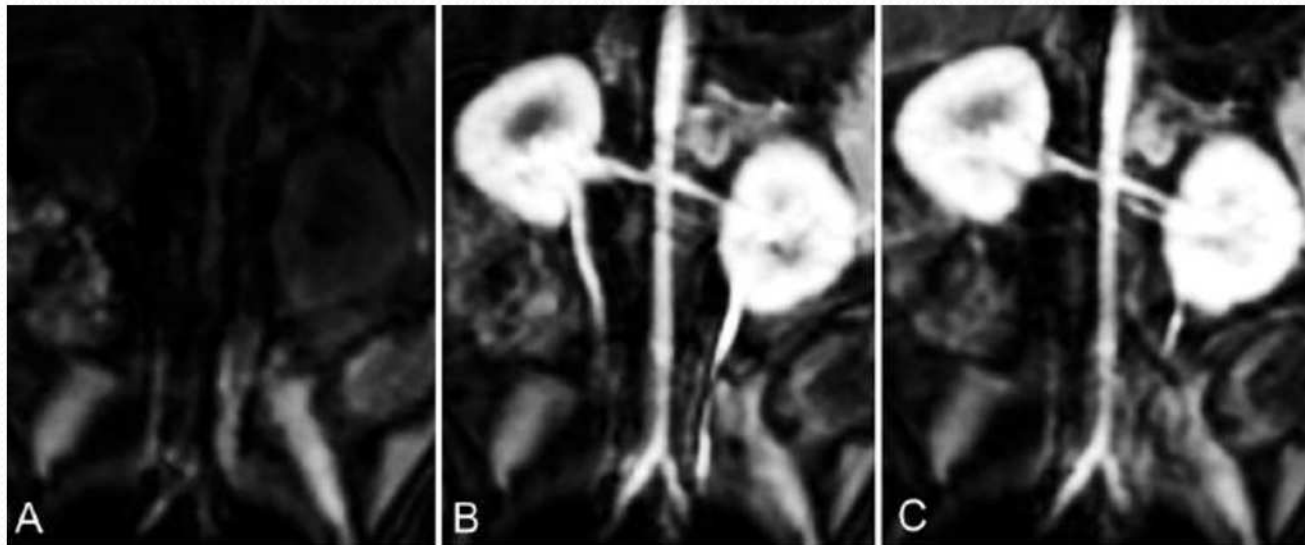
33a, terve M; Hüperpolariseeritud ^{129}Xe MRT-uuring, saatva-vastuvõtva RF koiliga, 1,5 T (a ja d), 3 T (b ja e); tavaline T₁W ¹H kujutised (c ja f)

Mangaanipõhine kontrastaine MRTs

- 1990ndtel – *mangafodipir trisodium* (Mn-DPDP), Teslascan
 - Vähene kliiniline efektiivsus, toksilisuse küsimus, tagasihoidlikud müügitulemused
 - Müük lõpetati USAs 2003. a ja ELs 2010.
- ^{25}Mn – pale Gd teine parimate paramagnetiliste omadustega metall
- I/v Teslascan – koguneb hepatotsüütidesse, väljutatakse soolestiku kaudu
- Kliinilises praktikas Teslascanil vähe kõrvaltoimeid (peavalu, iiveldus jms)
- Ajalooliselt teada: Mn^{2+} kogunes kaevanduses töötanud inimeste ajus, Parkinsoni-sarnane sündroom. Risk suurem maksafunktsiooni häire korral.

Mangaanipõhine kontrastaine MRTs

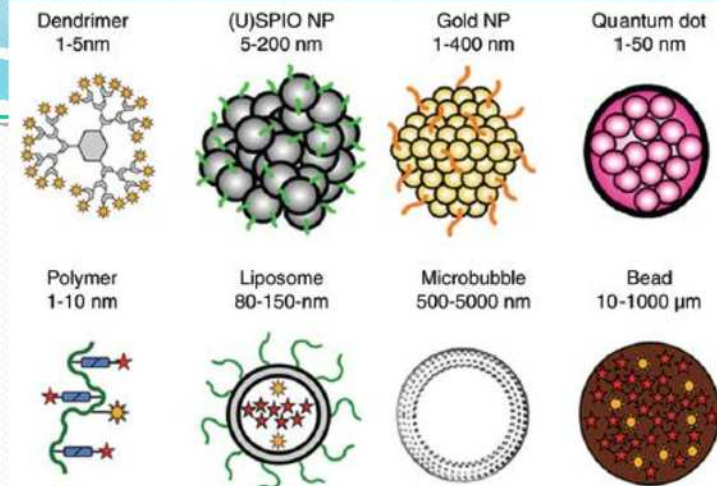
- Mn-PyC₃A ja Gd-DTPA (Magnevist) võrdlus
- Mn-PyC₃A on 20 korda inertsem metalliooni vabastamisele kui Gd-DTPA Zn²⁺ ionide keskkonnas
- Mn-PyC₃A relaktsioon võreldav Gd-DTPA-ga



A: T₁W 3.0T, kõhuaort ja neeruarterid, B: 0,1 mml/kg Mn-PyC₃A, C: 0,1 mml/kg Gd-DTPA

Nanopartiklid

- (U) SPIO- ultrasmall supermagnetic iron oxide
- Arendustöö alates 1980ndatest
- Näidutused ja võimalused: angiograafia, kudede perfusioon, aterosklerootilised naastud, luuüdi, kasvajate, põletikuliste protsesside kuvamine
- *Ferumoxytol* – esialgselt arendatud MRT kontrastaineks, kuid hiljem sai aneemia ravimiks
- USA: *ferumoxytol* (Feraheme) kliinilises kasutuses
- EL: *ferumoxtran-10* (Sinerem/Combixen) III faasi uuringutes
- USPIO-del ($D < 50$ nm) pikem poolväärtusaeg kui SPIO-del ($D > 50$ nm)
- Tõsiseid kõrvaltoimeid 0-1%, anafülaksia 0,02-0,2%
- Kasutatavad patsientidel, kellel neerupuudulikkus või ebaselge kreatiini väärtus
- USPIO-d võivad põhjustada immuunreaktsiooni ja mitteimmunoloogilist vastust
 - liiga kiirel i/v süstimisel (vaba Fe poolt põhjustatud pseudoallergia komplemendi süsteemi aktivatsioonist ->anafülaksia-sarnased sümptomid->hüptensioon)
- Aeglane i/v manustamine 15 min jooksul
- Lokaalsed kõrvaltoimed – ekstravasatsioonil harva granuloomid, dermatiit, fibroos.



Representative examples of nanoparticles (NP) frequently used for diagnostic and therapeutic purposes. USPIO = ultrasmall superparamagnetic iron oxide.

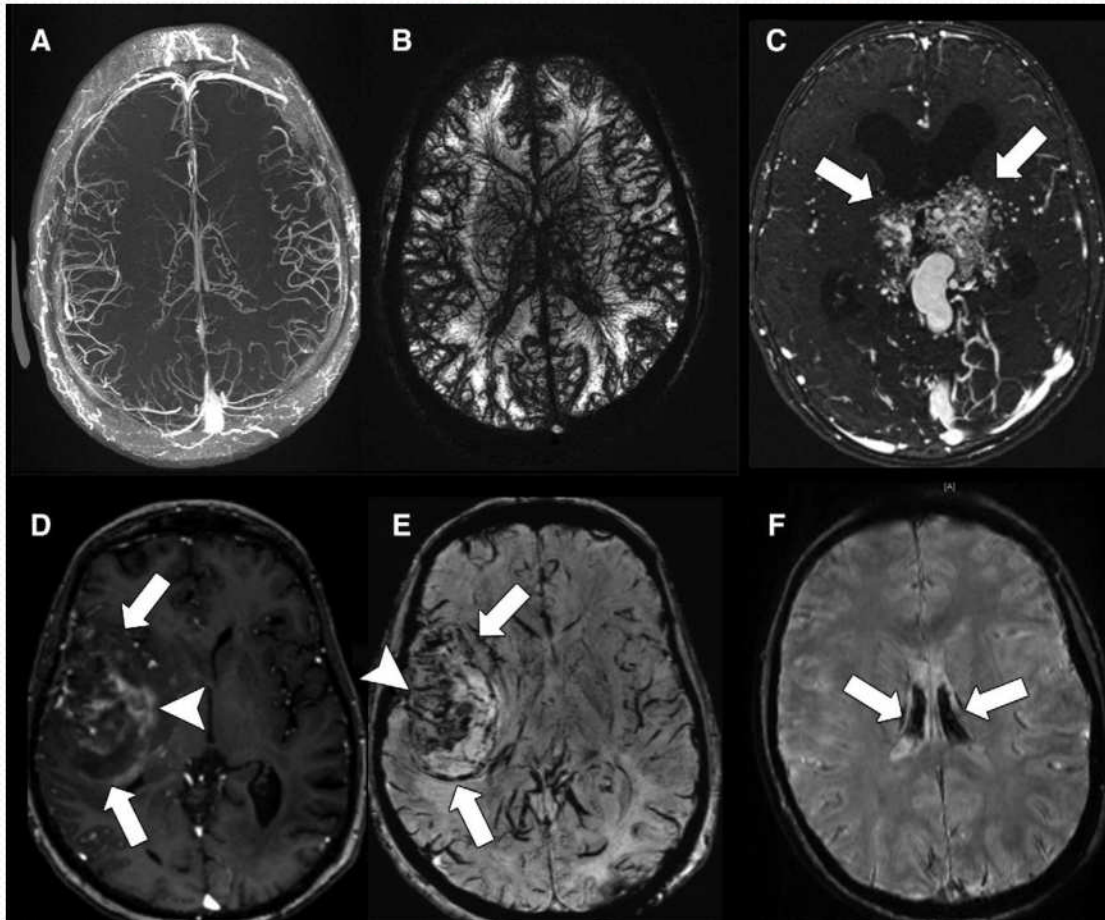
Nanopartiklid

- USPIO-d annavad pikaäegse kontrastaine toime
 - vaskulaarsel mitmed päevad
 - kudedes kuni mitu nädalat
- Fe-nanopartiklite ja Gd-kelaatide vahel ei ole farmakokineetilisi koostoimeid
- Aneemia raviks manustatud pt-dele >1 miljoni doosi *ferumoxylol* 'i -> need pt-d jõuavad tõenäoliselt enam MRT-uuringule – radioloogid peaksid olema kursis pt-i eelneva raviga
- Nanopartiklite T₁ kujutised erinevad tunduvalt Gd-põhise kontrastainega saadud kujutisest
- Suure molekuli tõttu Fe-nanopartiklid ei lähe ekstravasaalsele enamikus kudedes
 - soodus MR-angiograafia jaoks
- Retikuloendoteliaalsüsteemis Fe-nanopartiklid lähevad ekstravasaalsele
 - tugev T₁ kontrasteerumine esimeste tundide jooksul (kuid mujal kudedes ei anna kohest kontrasteerumist)
- Suured nanopartiklite kogused võivad põhjustada suurtes veresoontes signaalikadu -> matkides trombi (artefakt)

Nanopartiklid

- *Ferumoxytol* 'iga kasvaja kontrasteerumine
 - varajane faas 1-30 min peale manustamist,
 - maksimaalne kontrasteerumine 24-48 tundi peale i/v manustamist (mistõttu kasvajauuringutel manustatakse suures doosis ehk 5-8 mg Fe/kg kohta)
- USPIO-de eelised Gd-KA ees:
 - nt kirjeldavad paremini rinnakasvajate puhul hea- ja pahaloomulise muutuse mikrovaskulaarset läbitavust;
 - healoomulised kasvajakontrasteeruvad vähe USPIO-dega, pahaloomulised palju
 - pahaloomulistes kasvajatest korreleerub kontrasteerumise määr histoloogilise raskusastmega
 - ajus: parem eristatavus mittekontrasteeruva meningioomi ja kontrasteeruvate duraalsete metastaaside vahel
 - selgem eristatavus immuunteraapia poolt põhjustatud kasvaja pseudoprogressiooni ja tõelise progressiooni vahel
- Fe-nanopartiklid eemaldatakse makrofaagide ja retikuloendoteliaalse süsteemi poolt, vaba Fe ladestub kehaomastes rauadepoodes, metaboliseerub 6-12 nädalat
- Ülemäärased *ferumoxytol*'i doosid:
 - pikaajalised signaalimuutused MRT-kujutistel,
 - võimalik hemosideroosi risk (senini pole kirjeldatud ühtegi juhtu)
 - kuvamiseks vajalikud doosid (1-5 mg/kg kohta) on väiksemad kui aneemia ravis kasutatavad doosid (510 mg x 2)

MRT-kujutised *ferumoxylol'*iga



A: T1 kontrastainega
B: T2 kontrast, 1-2 tundi peale KA manustamist

C: T1W, 9 a N, 1 tund peale KA manustamist, arteriovenoosne malformatsioon

D ja E: T1W ja SWI, 53 a N, 2 päeva peale KA manustamist, glioblastoom

F: SWI, 15 a N, 2 aastat peale KA manustamist, kroonilised peavalud, *plexus choroideus*'es Fe ladestumine; korduvaid vereülekandeid, anamneesis osteosarkoom (edukalt ravitud)

Teema püsib jätkuvalt üleval...

- ECR 2018 ettekanded (järgi vaadatavad <https://ecronline.myesr.org/ecr2018/index.php?p=>)



K 28.02.18

SF 4 - Gadolinium deposition: is it harmful?

- » A-137 - Gadolinium deposition in the brain: from preclinical studies to clinical implications
- » A-138 - Assessing tissue integrity in the presence of gadolinium deposition in the brain
- » A-139 - Clinical recommendations in consideration of the EMA's pharmacovigilance and risk assessment committee recommendation for suspension of linear agents

N 01.03.18

RC 814 - Contrast media in imaging.

- » A-353 - A. Contrast-enhanced ultrasound: principles and applications
- » A-354 - B. Radiotracers in PET/RNI
- » A-355 - C. How safe really are gadolinium agents?

R 02.03.18

PS 1227 - Gadolinium: Image wisely.

- » A-591 - A. Intracranial gadolinium deposition: update and perspectives
- » A-592 - B. Do we need gadolinium in imaging MS? Pros and cons (part 1)
- » A-593 - B. Do we need gadolinium in imaging MS? Pros and cons (part 2)
- » A-594 - C. Do we need gadolinium in imaging vestibular schwannomas? Pros and cons (part 1)
- » A-595 - C. Do we need gadolinium in imaging vestibular schwannomas? Pros and cons (part 2)

L 03.03.18

SP 13b - Paediatric MRI: can we make gadolinium superfluous?

- » A-649 - Safety issues of intravenous gadolinium in children
- » A-650 - The role of intravenous gadolinium in paediatric oncology
- » A-651 - Assessment of musculoskeletal disorders: when is intravenous gadolinium necessary?
- » A-652 - Brain imaging: when is intravenous gadolinium necessary?



ECR 2019

- R 01.03.19 Refresher Course

- RC 1207 - Contrast media guidelines

- » A. Post-contrast acute kidney injury (PC-AKI)
- » B. Iodine-based contrast media in myeloma patients
- » C. Ongoing evidence for acute adverse reactions
- » Panel discussion: Towards a safer use of contrast media

- L 02.03.19 Coffee & Talk (open forum)

- C 19 - Gadolinium deposition in tissues: current evidence and alternatives

- » Are all gadolinium chelates made equal? How to remove them from the body
- » Is gadolinium deposition a real disease?
- » Patient information, lawyers and gadolinium phobia: how to deal with it
- » Open forum discussion: Which future for gadolinium chelates?

- P 03.03.19 Joint Session of the ESR and ESMRMB

- ESR/ESMRMB - A new era of gadolinium-less MR

- » Radiomics and multiparametric MRI approaches for a better contrast in cardiac and prostate applications
- » From native T1 to arterial spin labelling MRI in the heart
- » Brain perfusion and angiography using ASL in comparison with gadolinium based techniques
- » Panel discussion: Is it feasible to apply gadolinium-free techniques in clinical practice?

- https://ipp.myesr.org/ecr2019/index.php?search_picker_open=1&p=elasearch&t=browsesessions



- E 26.11.18 MRI Safety Issue for Implants, Devices, and Contrast: Update 2018 (Interactive Session)
 - RC229A MRI Issues for Implants and Devices
 - RC229B Update on the Risks of Gadolinium-Based Contrast Agents
 - RC229C Common Clinical MRI Safety Scenarios
 - RC229D Questions and Answers
- E 26.11.18 Perspectives in MR Contrast Use: What You Should Know for Your Practice: Presented by Northwest Imaging Forums, educational grant provided by Bracco Diagnostics, Inc.
- T 27.11.18 Lunch and Learn: Gadolinium Based Contrast Agents: Review of Class Label Updates and Medication Guides and Current Contrast Documentation Considerations: Presented by Bayer (invite-only)
 - LL22A GBCAs: Review of Class Label Updates and Medication Guides
 - LL22B Current Contrast Documentation Considerations
- T 27.11.18 Use of Iodinated and Gadolinium-based Contrast Media 2018: Is Your Clinical Practice Up to Date?
- K 28.11.18 Neuroradiology (Contrast Issues in Neuroimaging)
- K 28.11.19 Controversy Session: Gadolinium for MR Examination: To Give or Not to Give
 - SPSC44A Gadolinium Deposition: Mechanism and Bio-distribution
 - SPSC44B Gadolinium Deposition in the Brain: Use Caution, But Don't Panic
 - SPSC44C Gadolinium Deposition in the Brain: What Radiologists Can Do to Help Patients and Referrals?
 - SPSC44D How Does Gadolinium Get to the Other Side of the Blood Brain Barrier

Kokkuvõte

- Gd-ladestub inimorganismi erinevates kudedes, ka normaalse neerufunktsiooniga inimestel
- Gd-põhised kontrastainete kasutamine muutub uute teadmiste ja kogemuste valguses
- Meta-analüüsid ja süstemaatilised ülevaated – pole veel võimalikud
- Vajalik jätkata uurimistööd ning MRT kontrastaine jaoks Gd alternatiivide väljatöötamist
- Järgmise põlvkonna radioloogid peavad olema kursis uute MRT kontrastainete omaduste ning sellest tulenevate teistsuguste patoloogiamustritega

Tänu kuulamast!

Kirjandus

Boehm-Sturm, P. et al. Low-Molecular-Weight Iron Chelates May Be an Alternative to Gadolinium-based Contrast Agents for T1-weighted Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2018; 286:2,537-546

- Boin, F. et al. Scleroderma-like Fibrosing Disorders. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008; 34:199-220
- Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, et al. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet* 2000;356(9234):1000-1
- Daldrup-Link, H. Ten Things You Might Not Know about Iron Oxide nanoparticles. *Radiology*, 2017;284:616-629
- Dünger, D, et al. Do we need gadolinium –based contrast medium for brain magnetic resonance imaging in children. *Pediatr Radiol*. 2018; 48:858-864
- Gale, E. M. et al. A Manganese-based Alternative to Gadolinium: Contrast-enhanced MR Angiography, Excretion, Pharmacokinetics, and Metabolism. *Radiology*. 2018; 1-8
- Garcia, J. et al. Biological effects of MRI contrast agents: gadolinium retention, potential mechanisms and a role for phosphorus. *Philosophical Transactions of the Royal Society A. Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2017.
- Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA Comparison of GdDTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (Pro- Hance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Investigative Radiology* 2004;39:138-142
- Grobner, T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21:4:1104-1108
- Guillerman, R.P. Gadolinium Deposition: making Current Patients Future Patients. *Texas Children’s Hospital*.
- Kanda, T. et al. High Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Relationship with Increasing Cumulative Dose of a Gadoliniumbased Contrast Material. *Radiology*. 2014;270:3,834-841
- Kiessling, F. et al. Nanoparticles for Imaging: Topp fo Flop? *Radiology* 2014;273:10-28
- Lohrke, J. et al. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther*. 2016;33:1-28
- Levine et al. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018; 00:1-18
- Prybylski, J. P. et al. Gadolinium deposition in the brain: Lessons learned from other metals known to cross the blood–brain barrier. *Magnetic Resonance Imaging*. 2016;34:1366-1372
- Ramalho, J. et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *American Journal of radiology*. 2016. 1192-1198
- Rao, M. R. et al. Imaging Human Brain Perfusion with Inhaled Hyperpolarized 129Xe MR Imaging. *Radiology*. 2018;286:2,659-665
- Rogosnitsky, M, Branch, S. Gadolinium-based contrast agent toxicity: a review of known and proposed mechanisms. *Biometals*. 2016;29:365-376
- Schlaudecker, J. D. et al. Gadolinium-Associated Nephrogenic Systemic Fibrosis. *American Family Physician*. 2009; 80:711-714
- White, G. W., Gibby, W. A. , Tweedle, M. F. Comparison of Gd(DTPA-BMA) (Omniscan) Versus Gd(HP-DO3A) (ProHance) Relative to Gadolinium Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Investigative Radiology* 2006;41: 272-278)
- Loeng. Gadolinium contrast agents: a Yin and Yang story. *ESR*. 2017.
- Loeng. MRI Safety Issue for Implants, Devices, and Contrast: Update 2017 (An Interactive Session) E451A. *RSNA* 2017.
- FDA. Briefing Document. Medical Imaging Drugs Advisory Committee Meeting. Gadolinium Retention after Gadolinium Based Contrast Magnetic Resonance Imaging in Patients with Normal Renal Function . 08.09.2017.
- Avaslaidi pilt: <http://www.mblynchfirm.com/2018/05/10/testing-for-gadolinium-toxicity/>
- 5. slaidi pildid: <https://two-views.com/mri-imaging/history.html#sthash.DVrzNwDK.dpbs> ja <http://www.fonar.com/news/1005u.htm>
- 38. salidi pildid: [http://sprout038.sprout.yale.edu/imagefinder/Figure.\\$DirectLink.direct?state:Figure=BrOoABXcRAAAAAQAACmRvY3VtZW50SWRzcgARamF2YS5sYW5nLkludGVnZXIS4qCk04GHOIAAAUkABXZhbHVleHJAEgphdmEubGFuZy5OdWJiZXKGrJUdC5TgiwIAAHhwAAQY4A%3D%3D](http://sprout038.sprout.yale.edu/imagefinder/Figure.$DirectLink.direct?state:Figure=BrOoABXcRAAAAAQAACmRvY3VtZW50SWRzcgARamF2YS5sYW5nLkludGVnZXIS4qCk04GHOIAAAUkABXZhbHVleHJAEgphdmEubGFuZy5OdWJiZXKGrJUdC5TgiwIAAHhwAAQY4A%3D%3D) ja <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC471576/> ja https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_elastography