

INFORME

Dr. Claudio Rizzuti

Coordinador del Capítulo de Seguridad del Paciente

SOCIEDAD ARGENTINA DE RADIOLOGÍA

29 de noviembre de 2017

# Medios de Contraste con Gadolinio

Efectos no deseados - Notificación de la EMA

Estado del Arte

## Resumen

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido su revisión de los agentes de contraste de gadolinio, para restringir el uso de algunos agentes lineales de gadolinio utilizados en los escáneres corporales de MRI y suspender las autorizaciones de otros.

Las recomendaciones concluyen la revisión científica de EMA de los depósitos de gadolinio en cerebro y otros tejidos.

La opinión final de EMA confirma las restricciones en el uso de agentes lineales de gadolinio en las exploraciones corporales

## Abreviaturas en inglés

CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
E-GREC.	European Gadolinium Retention Evaluation Consortium
EMA.	European Medicines Agency
FDA US	Food and Drug Administration
GCCAs	Gadolinium-containing contrast agents
Gd.	Gadolinium
NSF.	Nephrogenic systemic fibrosis
PRAC.	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

## Confirmando recomendaciones

Las recomendaciones, confirmadas por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) de la EMA, siguen una revisión que encontró que el depósito de gadolinio ocurre en los tejidos cerebrales luego del uso de agentes de contraste de gadolinio.

Actualmente no hay evidencia de que el depósito de gadolinio en el cerebro haya causado ningún daño a los pacientes; sin embargo, EMA ha recomendado restricciones para algunos agentes lineales intravenosos con el fin de prevenir cualquier riesgo que pueda estar potencialmente asociado con depósitos de gadolinio en cerebro.

Los agentes lineales intravenosos, el ácido gadoxético y el ácido gadobénico, pueden seguir utilizándose para exploraciones hepáticas porque se absorben en el hígado y

cumplen una importante necesidad de diagnóstico, como contraste órganoespecífico. Además, el ácido gadopéntico administrado intraarticularmente puede continuar utilizándose para las exploraciones de las articulaciones porque la dosis de gadolinio utilizada para las inyecciones de las articulaciones es muy baja.

Todos los demás productos lineales intravenosos (gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida) deben suspenderse en la UE.

Otra clase de agentes de gadolinio conocidos como agentes macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol) son más estables y tienen una menor propensión a liberar gadolinio que los agentes lineales. Estos productos pueden seguir utilizándose en sus indicaciones actuales, pero en las dosis más bajas que mejoran las imágenes de manera suficiente y solo cuando los escaneos corporales sin contraste son inadecuados.

Las suspensiones o restricciones sobre los agentes lineales pueden eliminarse si las empresas involucradas brindan evidencia de nuevos beneficios en un grupo identificado de pacientes que superan el riesgo de depósito cerebral o si las compañías pueden modificar sus productos para que no liberen gadolinio de manera significativa o no causen su retención en los tejidos.

La conclusión científica de EMA sobre depósitos de gadolinio en el cerebro y otros tejidos ha concluido. Las recomendaciones finales se enviarán a la Comisión Europea, que emitirá una decisión final jurídicamente vinculante aplicable en todos los Estados miembros de la UE

## **Introducción**

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó suspender algunas autorizaciones de comercialización para medios de contraste que contienen gadolinio (GCCA) basados en quelantes lineales debido al riesgo potencial de retención de gadolinio en el cuerpo humano [ 1]. Las recomendaciones hechas por el PRAC se basaron en la evaluación de hallazgos de investigaciones recientes que indican la retención de gadolinio en el cerebro, que se puede medir como el aumento de la intensidad de la señal en secuencias ponderadas en T1 de RMN sin contraste. El PRAC ha reevaluado sus recomendaciones sobre la base de las preguntas de los titulares de la autorización de comercialización, que posteriormente ha sido confirmada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

El CHMP es un órgano regulador dentro de la EMA con un papel central en la autorización de medicamentos dentro de la Unión Europea (UE). El 21 de julio de 2017, la EMA publicó su dictamen final para suspender y / o restringir algunas de las autorizaciones de comercialización de cuatro GCCA basadas en quelantes lineales del mercado europeo [2]. Estos cuatro agentes basados en los quelantes lineales son gadobenato dimeglumine (MultiHance), gadodiamide (Omniscan), gadopentetate dimeglumine (Magnevist) y gadoversetamide (OptiMark). Esta no es la primera vez que los agentes lineales de gadolinio son investigados por la EMA. En 2007, la exposición a altas dosis de gadolinio se relacionó por primera vez con el desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) en pacientes con insuficiencia renal grave. En este período, la EMA dio una advertencia seria (por ejemplo, advertencia de "Black Box") con respecto a la relación entre NSF y quelantes lineales; sin embargo, la evidencia científica en ese momento se consideró insuficiente para proceder con la prohibición del mercado europeo. Sin embargo, ¿qué tan fuerte es la evidencia científica para las recomendaciones actuales y cuáles son las implicaciones para la práctica radiológica en la UE

## Físico-Química de los agentes de contraste que contienen gadolinio (GCCA)

Las GCCA se pueden clasificar en cuatro grupos diferentes según el tipo de ligando (lineal o macrocíclico) y la carga (iónica o no iónica; Tabla 1).

Eur Radiol

**Table 1** Current arsenal of linear and macrocyclic gadolinium-based contrast agents (GBCAs). Classification of available GBCAs into four different groups based on the type of ligand (linear or macrocyclic) and charge (ionic or non-ionic), with corresponding brand name and manufacturer

Linear	Macrocyclic
<b>Ionic</b>	<b>Ionic</b>
Magnevist (gadopentetate dimeglumine – Bayer)	Dotarem (gadoterate meglumine – Guerbet)
Magnevision (gadopentetate dimeglumine – B.E. Imaging)	Clariscan (gadoterate meglumine – GE Healthcare)
	Dotagraf (gadoterate meglumine – Bayer)
	Dotagita (gadoterate meglumine – Agfa)
	Cyclolux (gadoterate meglumine – Sanochemia)
MultiHance (gadobenate dimeglumine – Bracco)	
Primovist (gadoxetate disodium – Bayer)	
<b>Non-ionic</b>	<b>Non-ionic</b>
Omniscan (gadodiamide – GE Healthcare)	ProHance (gadoteridol – Bracco)
OptiMARK (gadoversetamide – Guerbet)	Gadovist (gadobutrol – Bayer)

El gadolinio es un metal pesado del grupo lantánido con fuertes propiedades paramagnéticas (acortamiento del tiempo de relajación del protón T1), que se quela al unirse a un ligando fuerte. En los quelatos lineales, el ion de gadolinio se une a un ligando de cadena abierta, mientras que en los quelatos macrocíclicos, el ion de gadolinio se une a una estructura química cúbica. Estas diferencias en la estructura química de los ligandos explican la diferencia en la estabilidad termodinámica y cinética, por lo que los quelatos lineales no iónicos son los menos estables y los quelatos macrocíclicos iónicos son los más estables [3]. El ion de gadolinio libre está mayormente hidratado en sistemas biológicos, y este ion  $Gd(H_2O)_8^{3+}$  es tóxico debido a sus similitudes químicas con el  $Ca^{2+}$ , que es un factor importante para el funcionamiento adecuado de muchos procesos en el cuerpo humano, como contracción del músculo cardíaco y las células del músculo liso, y transmisión nerviosa. El  $Gd^{3+}$  puede competir con el  $Ca^{2+}$  debido a su similitud en el radio de iones y, por lo tanto, podría alterar los procesos fisiológicos. En los quelatos inestables, el ion de gadolinio podría, en parte, depender del entorno local (pH ácido), desprenderse del ligando por transmetalación (intercambio con otros iones presentes en el entorno local, como iones  $Fe^{3+}$ ,  $Cu^{2+}$  o  $Zn^{2+}$ ) y el ion  $Gd^{3+}$  podría precipitar localmente como una sal (hidróxido de gadolinio, carbonato de gadolinio o fosfato de gadolinio) o unirse a otras macromoléculas, como proteínas, péptidos o metaloenzimas [4].

### Evidencia de retención de gadolinio

En 2014, Kanda et al. describieron una correlación positiva entre la exposición previa a GCCA basada en quelantes lineales y el aumento de la intensidad de la señal en los ganglios basales en posteriores secuencias de MRI ponderadas en T1 sin aumento en 35 pacientes [5]. Este aumento en la intensidad de la señal no se encontró en el grupo de control, que consistió en pacientes que se sometieron a múltiples exploraciones de MRI sin la adición de un agente de contraste. Estos hallazgos pronto fueron replicados por múltiples

grupos independientes de investigación en diferentes países. Hasta la fecha, se han realizado un total de 19 estudios que investigaron si la exposición repetida a GCCA causa una mayor intensidad de señal en el cerebro. Hasta ahora, 15 de 19 estudios encontraron una correlación positiva entre el número de administraciones de un quelato lineal y la intensidad de señal medida en los ganglios basales. En este momento, la asociación no se ha demostrado para los quelatos macrocíclicos [6, 7]. Los cuatro agentes de contraste recomendados por la EMA para suspender y/o restringir las autorizaciones de comercialización están todas basadas en quelantes lineales (ver Tabla 2).

**Table 2** Physiochemical characteristics of currently available gadolinium-based contrast agents (GBCAs)

Name	Brand name	Ligand	Structure	Ionicity	Osmolality (mOsm/kg) at 37 °C	Viscosity (mPa·s) at 37 °C	T1 Relaxivity in full blood 1.5T (L/mmol)	T2 Relaxivity in full blood 1.5T (L/mmol)	Thermodynamic Stability (pH 14) (Log $K_{\text{them}}$ )	Conditional Stability (pH 7.4) (Log $K_{\text{cond}}$ )	Excess ligand (mmol/L)	Renal Excretion ( $T_{1/2}$ in hours) pH1	Recommendation by the European Medicines Agency
Gadopentetate	Magnevist	DTPA	Linear	Ionic	1,960	2.9	4.3	4.4	22.5	18.4	1	1.6	<b>Suspend</b>
Gadopentetate	Magnevision	DTPA	Linear	Ionic	1,960	2.9	4.2	4.3	NA*	NA*	NA*	NA*	<b>Suspend</b>
Gadobenate	MultiHance	BOPTA	Linear	Ionic	1,970	5.3	6.7	8.9	22.6	18.4	0	1.2-2	<b>Restrict</b>
Gadoxetate	Primovist	EOB-DTPA	Linear	Ionic	688	1.2	7.3	9.2	23.5	18.7	1.3	1.6	Maintain
Gadodiamide	Omniscan	DTPA-BMA	Linear	Non-ionic	789	1.4	4.6	6.9	16.9	14.9	25	1.3	<b>Suspend</b>
Gadoversetamide	OptiMARK	DTPA-BMEA	Linear	Non-ionic	1,110	2.0	5.2	6.0	16.6	15.0	50	1.7	<b>Suspend</b>
Gadoterate	Dotarem	DOTA	Macrocyclic	Ionic	1,350	2.0	4.2	6.7	25.8	19.0	0	1.6	Maintain
Gadoterate	Clariscan	DOTA	Macrocyclic	Ionic	1,350	2.1	NA*	NA*	NA*	NA*	NA*	1.6	Maintain
Gadoterate	Dotagraf	DOTA	Macrocyclic	Ionic	1,350	1.8	3.4	4.27	NA*	NA*	NA*	1.6	Maintain
Gadoterate	Cyclolux	DOTA	Macrocyclic	Ionic	1,350	1.8	3.4	4.27	NA*	NA*	NA*	1.6	Maintain
Gadoteridol	ProHance	HP-DO3A	Macrocyclic	Non-ionic	630	1.3	4.4	5.5	23.8	17.1	0.5	1.6	Maintain
Gadobutrol	Gadovist	BT-DO3A	Macrocyclic	Non-ionic	1,603	4.9	5.3	5.4	21.8	14.8	1	1.5	Maintain

Table based on summary of product characteristics of manufacturers

NA\* not available based on publicly available summary of product characteristics

Además, pequeños estudios post-mortem mostraron la presencia de cantidades minúsculas de gadolinio en el tejido cerebral en pacientes que recibieron GCCA en el pasado [8-10]. En un reciente estudio post-mortem, Murata et al. encontraron que los depósitos de gadolinio en el tejido cerebral y óseo normal se produce con ambos agentes basados en quelantes macrocíclicos (solo no iónicos, es decir, gadobutrol y gadoteridol) y lineales en pacientes con función renal normal [10]. La retención de gadolinio en el hueso y la piel ya había sido descrita por estudios histológicos [11, 12], y los datos muy recientes basados en autopsias sugieren que el gadolinio puede acumularse también en otros órganos, como el hígado y el riñón [13, 14].

### Limitaciones metodológicas de los estudios actuales

Los estudios realizados hasta ahora tienen varias limitaciones importantes que deben tenerse en cuenta al interpretar estos datos. Todos los estudios tienen un diseño retrospectivo observacional, lo que hace que estos estudios sean vulnerables a diferentes formas de sesgo y factores de confusión. La recopilación de datos retrospectivos introduce incertidumbre sobre el número de dosis administradas e incluyó que los pacientes podrían haber recibido diferentes tipos de agentes de contraste en lugar de solo lineales o macrocíclicos, lo que podría conducir a un sesgo de clasificación errónea. Además, solo unos pocos estudios se han corregido lo suficiente para posibles factores de confusión que podrían distorsionar la asociación entre la exposición a gadolinio y una mayor intensidad de señal en el cerebro. Algunos ejemplos de estos posibles factores de confusión son la edad, el sexo y el tiempo de seguimiento. Los grupos de control tampoco siempre se incluyeron en los análisis y, si estaban presentes, a menudo se limitaban a tamaños de muestra pequeños y comprendían poblaciones de pacientes diferentes en comparación con el grupo

expuesto. Además de los inconvenientes metodológicos mencionados anteriormente, también existen limitaciones significativas para el uso de la intensidad de señal aumentada como medida de resultado primaria. El aumento de la intensidad de la señal en el cerebro en las imágenes por resonancia magnética no siempre es confiable y comparable debido a las diferentes intensidades de campo (1.5 Tesla y 3.0 Tesla), y el uso de diferentes secuencias potenciadas en T1 o parámetros de secuencia. Además, la relaxividad del protón T1 también depende del peso molecular de la molécula a la que se unen los iones Gd o las moléculas del medio de contraste Gd (macromoléculas solubles o componentes celulares insolubles), el tiempo de residencia del agua de las moléculas de agua coordinadas y, para algunos GCCA, la presencia de albúmina [15, 16]. Por lo tanto, no está claro hasta qué punto el aumento de la intensidad de la señal en el cerebro realmente refleja mayores concentraciones de gadolinio [17]. Cada uno de los GCCA posiblemente tiene un nivel diferente de dosis administradas antes de que se puedan observar cambios en las imágenes de RM. Podría ser que para agentes basados en quelantes macrocíclicos este nivel implica un número de administraciones tan grande, que apenas ocurre en pacientes individuales y, por lo tanto, es difícil de investigar.

Hasta ahora, cinco estudios post-mortem, todos usando espectroscopia de masa plasmática acoplada inductivamente, han medido los niveles de Gd elemental en diferentes áreas del cerebro con barreras sanguíneas-cerebrales posiblemente intactas [8, 10, 17-19]. En general, los datos están limitados a 31 pacientes expuestos a GCCA lineales o macrocíclicos en comparación con 28 controles. Solo un estudio (N = 13) ha evaluado la posible distribución de compuestos de Gd en tejidos cerebrales y la posible presencia de cambios histológicos [18]. En resumen, estos estudios encontraron que la deposición de Gd se ha observado en los 31 pacientes expuestos a GCCA lineales o macrocíclicos, incluso después de una sola exposición, en comparación con los controles. En segundo lugar, el cálculo de las relaciones de deposición de Gd normalizadas (Gd depositado en 1 g de tejido por milimole de GCCA administrado) no mostró diferencias significativas entre las GCCA lineales y macrocíclicas. A diferencia de los estudios basados en imágenes, el estudio post mortem de Murata et al. sugiere que la retención de gadolinio no se limita únicamente a agentes basados en quelantes lineales [8]. Esto sugiere que la extensión de la suspensión de autorizaciones de comercialización a ciertos GCCA basados en quelantes macrocíclicos no puede excluirse completamente si hay más evidencia disponible. Sin embargo, el número actual de pacientes estudiados en análisis de tejidos es demasiado pequeño para extraer conclusiones sobre las diferencias entre los diversos GCCA analizados, y no permite la diferenciación entre las diversas formas de gadolinio (por ejemplo, Gd quelado, macromoléculas asociadas a Gd) como diferentes. Se han estudiado GCCA con varias dosis acumulativas y con tiempos de muestreo heterogéneos.

La asociación entre la acumulación de gadolinio y la aparición de síntomas físicos o daño neurotóxico aún no se ha demostrado. Hasta ahora, dos estudios tenían como objetivo evaluar la posible influencia de la acumulación de gadolinio y los síntomas clínicos [20, 21]. El estudio de Welk et al. involucrando 99,739 pacientes con una o más resonancia magnética contrastada con Gd y 146,818 pacientes control con solo resonancia magnética no contrastada, no encontraron una asociación significativa con el parkinsonismo [20]. Un estudio de cohortes retrospectivo muy reciente que incluyó cerca de 20 años de datos longitudinales en 23 pacientes con esclerosis múltiple y 23 controles sanos emparejados por edad y sexo encontró una posible asociación entre la exposición a Gd y el deterioro cognitivo (fluidez verbal) [21]. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos hallazgos deben interpretarse con precaución ya que los estudios retrospectivos son altamente susceptibles a "factores de confusión por indicación". Los pacientes que requieren administración de contraste en general tienden a estar más enfermos que los pacientes en los que no se necesita administración de contraste, lo que sesga la evaluación del efecto de los medios de contraste y el resultado clínico. Para probar la asociación entre Gd y los síntomas clínicos, lo ideal sería hacer un estudio prospectivo con síntomas clínicos como el

resultado del estudio, por el cual los pacientes son aleatorizados para recibir agentes de contraste o no. Sin embargo, un estudio prospectivo sobre resultados clínicos raros es impracticable ya que se necesitan tamaños de muestra muy grandes y, además, no son éticos. Estudios anteriores en animales que evalúan los efectos secundarios del carbonato de lantano, que es un metal raro de la misma familia de lantánidos que el gadolinio, relacionaron este agente con el comportamiento de aprendizaje reducido en ratas a concentraciones más bajas que las encontradas en humanos para el gadolinio [22]. Sin embargo, no se evaluaron puntos finales neurotóxicos directos [23], y los efectos adversos en el comportamiento de aprendizaje tanto en humanos como en animales aún no se han descrito para el gadolinio. Sin embargo, se necesita precaución con respecto a la seguridad del paciente y los efectos a largo plazo desconocidos. Desde este punto de vista, el consejo del PRAC es comprensible y probablemente una decisión segura considerando la disponibilidad de varias clases diferentes de GCCA (Tabla 1). Además, como radiólogos, es aconsejable tener en cuenta que para cada examen de diagnóstico, especialmente cuando se usan agentes de contraste o radiación, debe haber una indicación clínica clara y mantener la dosis del agente de contraste lo más baja posible.

## **Implicancias**

Siguiendo la recomendación del PRAC de marzo de 2017, algunos de los titulares de la autorización de comercialización afectados por este procedimiento de referencia han solicitado un nuevo examen. Una vez recibidos los motivos de sus solicitudes, el PRAC ha completado un nuevo examen, que se publicó el 7 de julio de 2017. El CHMP realizó una evaluación adicional, que fue desfavorable para los cuatro agentes de contraste lineales en cuanto a calidad, seguridad y eficacia requisitos y análisis de riesgo-beneficio. Los GCCA que satisfacen una necesidad diagnóstica importante en pacientes con pocas alternativas, como el ácido hepático hepatobiliar lineal ácido gadoxético y una formulación de ácido gadopentetic utilizado para la artrografía MR, fueron excluidos de la investigación PRAC y por lo tanto mantendrán su autorización de comercialización. De acuerdo con los agentes de contraste que satisfacen necesidades diagnósticas específicas, el uso de ácido gadobenic se ha restringido a las exploraciones de MRI hepáticas. Las reacciones a la declaración en el campo han sido diversas. Por ejemplo, el Comité de Medios y Medicamentos de Contraste del American College of Radiology señaló previamente que la declaración del PRAC es prematura y no está a favor de la suspensión de las autorizaciones de comercialización de estos agentes para el mercado de EE. UU. Según los datos disponibles actualmente [ 24]. En mayo de 2017, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) anunció una actualización de seguridad con respecto a la evaluación del riesgo de acumulación de Gd asociada con la administración repetida de GCCA. La FDA concluyó que aunque los GCCA pueden estar asociados con cierta retención de Gd en el cerebro y otros órganos, no se han identificado efectos adversos a la salud por la retención de Gd. Las recomendaciones anteriores de la FDA con respecto al uso de GCCAs permanecen así sin cambios [25].

## **Cooperación internacional de investigación**

Dado que la retención de gadolinio en el cuerpo (en el cerebro pero también en los huesos, la piel y el hígado) es un fenómeno raro, varios centros en Europa están colaborando para lograr la cooperación internacional en este tema. El Consorcio Europeo de Evaluación de Retención de Gadolinio (E-GREC), fundado en 2016, es una colaboración de investigadores clínicos académicos e investigadores básicos de los fabricantes de agentes de contraste [26]. Además, el consorcio tiene conexiones cercanas con investigadores en los Estados

Unidos. EGREC se centrará inicialmente en la adquisición de recursos para financiar futuros proyectos científicos y se centrará en las directrices para mejorar la calidad de la investigación preclínica y clínica sobre la retención de gadolinio.

Análisis en base al Editorial

***Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency***

Dekkers, I.A., Roos, R. & van der Molen, A.J. Eur Radiol (2017). <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5065-8>

DOI <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5065-8>

Publisher Name Springer Berlin Heidelberg

Print ISSN 0938-7994

Online ISSN 1432-1084

Lecturas recomendadas

***\*Primer on Gadolinium Chemistry***

A. Dean Sherry, PhD, 1,2 \* Peter Caravan, PhD

[J Magn Reson Imaging. 2009 Dec; 30\(6\): 1240–1248.](#)

doi: [10.1002/jmri.21966](https://doi.org/10.1002/jmri.21966)

***\*MRI Contrast Agents: Basic Chemistry and Safety***

Review: MR Physics for Clinicians

JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 36:1060–1071 (2012)

Dapeng Hao, MD, PhD, 1 Tao Ai, MD, MS, 2 Frank Goerner, PhD, 3 Xuemei Hu, MD, PhD, 2 Val M. Runge, MD, 3 and Michael Tweedle, PhD 4

## Bibliografía

1. (2017) PRAC concludes assessment of gadolinium agents used in body scans and recommends regulatory actions, including suspension for some marketing authorisations EMA/157486/2017. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
2. (2017) EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans EMA/457616/2017. European Medicines Agency
3. Sherry AD, Caravan P, Lenkinski RE (2009) Primer on gadolinium chemistry. J Magn Reson Imaging 30:1240–1248
4. Idee JM, Port M, Raynal I, Schaefer M, Le Greneur S, Corot C (2006) Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. Fundam Clin Pharmacol 20:563–576
5. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D (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 material. Radiology 270:834–841
6. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ et al (2015) Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. Radiology 275:783–791
7. Olchoway C, Cebulski K, Lasecki M et al (2017) The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A systematic review. PLoS One 12:e0171704

8. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M et al (2015) Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology* 276:228–232
9. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S (2016) Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Jpn J Radiol* 34:3–9
10. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K et al (2016) Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Invest Radiol* 51:447–453
11. Darrah TH, Prutsman-Pfeiffer JJ, Poreda RJ, Ellen Campbell M, Hauschka PV, Hannigan RE (2009) Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics* 1:479–488
12. van der Meij N, Keur I, van Lienden KP, Scheepstra CG, Bos JD (2007) Nephrogenic systemic fibrosis possibly caused by gadolinium-containing contrast agent. *Ned Tijdschr Geneesk* 151:2898–2903
13. McDonald J, Jentoft M, Paolini M et al (2017) Deposition of Gadolinium in the Organs, Tissue, and Bone of Patients who Underwent Multiple Gadodiamide-Enhanced MR Exams. Mayo Clinic, Rochester, MN, ASNR O-259
14. McDonald RJ, McDonald JS, Dai D et al (2017) Comparison of gadolinium concentrations within multiple rat organs after intravenous administration of linear versus macrocyclic gadolinium chelates. *Radiology*:161594
15. Frenzel T, Apte C, Jost G, Schöckel L, Lohrke J, Pietsch H (2017) Quantification and assessment of the chemical form of residual gadolinium in the brain after repeated administration of gadolinium-based contrast agents: comparative study in rats. *Invest Radiol* 52:396–404
16. Idée J-M, Fretellier N, Robic C, Corot C (2014) The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: a critical update. *Critical reviews in toxicology* 44:895–913
17. Roberts DR, Welsh CA, LeBel DP 2nd, Davis WC (2017) Distribution map of gadolinium deposition within the cerebellum following GBCA administration. *Neurology* 88:1206–1208
18. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF et al (2015) Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 275:772–782
19. McDonald JS, McDonald RJ, Jentoft ME et al (2017) Intracranial Gadolinium Deposition Following Gadodiamide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Pediatric Patients: A CaseControl Study. *JAMA Pediatr*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0264>
20. Welk B, McArthur E, Morrow SA et al (2016) Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *Jama* 316:96–98
21. Forslin Y, Shams S, Hashim F et al (2017) Retention of Gadolinium-Based Contrast Agents in Multiple Sclerosis: Retrospective Analysis of an 18-Year Longitudinal Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5211>
22. Feng L, Xiao H, He X et al (2006) Neurotoxicological consequence of long-term exposure to lanthanum. *Toxicol Lett* 165:112–120
23. Damment SJ, De Broe ME, D'Haese PC, Bramall N, Cox AG, McLeod CW (2007) Incredulous effects of lanthanum? *Toxicol Lett* 168:186–189
24. (2017) ACR Response to the European PRAC Recommendations.  
American College of Radiology
25. (2017) FDA identifies no harmful effects to date with brain retention of gadolinium-based contrast agents for MRIs. Food and Drug Administration
26. Quattrocchi CC, van der Molen AJ (2017) Gadolinium Retention in the Body and Brain: Is It Time for an International Joint Research Effort? *Radiology* 282:12–16