

VYJÁDŘENÍ K SOUČASNÉ SITUACI S KONTRASTNÍMI LÁTKAMI PRO MAGNETICKOU REZONANCI NA BÁZI CHELÁTŮ GADOLINIA

STATEMENT TO THE CURRENT SITUATION WITH CONTRAST AGENTS FOR MAGNETIC RESONANCE IMAGING ON THE BASIS OF GADOLINIUM CHELATES

přehledový článek

Josef Vymazal¹
Petr Šustek²

¹Nemocnice Na Homolce, Praha

²Právnická fakulta Univerzity
Karlovy, Praha

Přijato: 15. 11. 2017.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Josef Vymazal, DrSc.
Radiologické oddělení Nemocnice
Na Homolce
Roentgenova 37/2, 150 30 Praha 5
e-mail: Josef.Vymazal@homolka.cz

Hlavní stanovisko práce

Článek shrnuje současnou situaci na trhu s kontrastními látkami na bázi chelátů gadolinia, a to z hlediska jejich využití, bezpečnosti i právních aspektů.

SOUHRN

Vymazal J, Šustek P. Vyjádření k současné situaci s kontrastními látkami pro magnetickou rezonanci na bázi chelátů gadolinia

Přehledový článek popisuje jednotlivé MR kontrastní látky na bázi chelátů gadolinia, věnuje se jejich fyzikálně-chemickým vlastnostem i klinickému využití. Zdůrazňuje schematičnost dělení na lineární a cyklické cheláty, s tím, že reálná situace *in vivo* je komplexnějšího charakteru. Dále je popsána problematika nefrogenní systémové fibrózy a její výskyt v souvislosti s užitím zvláště některých chelátů lineárního typu. Dále jsou uvedeny současné poznatky spojené s retencí gadolinia v mozku, kdy viditelné změny se vyskytují v místech s vysokým obsahem metaloproteinu ferritinu. Ty kontrastní látky s lineárním typem chelátu, které jsou spojovány s nefrogenní systémovou fibrózou, mají také nejvíce vyjádřen tento fenomén retence, nicméně i zde je problematika komplexnějšího charakteru. Dosud žádná přesvědčivá neurologická symptomatologie nebyla s touto retencí spojena a ani přesvědčivé histopatologické změny nebyly na zvířecích modelech po aplikacích značně převyšujících dávek popsány. V závěrečné části jsou popsány legislativní kroky evropských regulačních autorit i autorit jiných států, které nejsou v současné době v souladu. V závěru jsou stručně vysvětleny principy off label použití léčiv dle současné legislativy.

Major statement

The paper summarizes current situation on the market with gadolinium-based contrast agents from the standpoint of their use, safety and legal aspects.

SUMMARY

Vymazal J, Šustek P. Statement to the current situation with contrast agents for magnetic resonance imaging on the basis of gadolinium chelates

The review article describes individual MR contrast agents on the basis of gadolinium chelates, it focuses on their physic-chemical properties and clinical use. The paper emphasizes schematic division of the contrast agents to linear and cyclic chelates because the situation *in vivo* is more complex. The paper focuses further on nephrogenic systemic fibrosis in relation to the use of several specific linear contrast agents. Regarding gadolinium retention in the brain the paper describes current level of knowledge where visible changes are present in the areas of high concentrations of metalloprotein ferritin. The same contrast agents related to nephrogenic systemic fibrosis also cause the most pronounced retention. However, even in this topic the situation is more complex. No convincing neurological symptomatology has been attributed with this retention and no histopathological changes were found in animal models after applications of significantly higher amounts of contrast agents. Finally, current legislative steps of regulation authorities in individual countries are described with the emphasis that these steps are inconsistent. Brief description of off-label use is described according to the current legislation.

Konflikt zájmů: žádný.

Klíčová slova: gadolinium, kontrastní látka, magnetická rezonance, bezpečnost, nefrogenní systémová fibróza, retence gadolinia.

Key words: gadolinium, contrast agent, magnetic resonance, safety, systemic nephrogenic fibrosis, gadolinium retention.

ÚVOD

Známý chemik z harvardské univerzity Peter Caravan již v roce 1999 ve svém přehledném článku nazval prvek gadolinium „obskurním lanthanoidem, pohřbeným kdesi uprostřed periodické soustavy prvků, který se během dekády stal nezbytností v lékařském zobrazování“ (1). Opravdu, ve srovnání s jinými prvky a sloučeninami, například dysprosiem, oxidy železa a manganem (2), které byly jako kontrastní látky pro magnetickou rezonanci testovány, je gadolinium jediné, které se osvědčilo v klinické praxi a využití kontrastních látek s jinými molekulami je v současné době zcela marginální. Gadolinium je tedy v současnosti společně prakticky všem rutinně používaným MR kontrastním látkám a tyto se pak liší typem chelátu, výslednou koncentrací a svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi.

Dle typu chelátu se gadoliniové MR kontrastní látky (GBCA) dělí na kontrastní látky s cyklickým chelátem a látky s chelátem lineárním. Zvláštní skupinu pak tvoří GBCA s lineárním chelátem a postranním řetězcem, který způsobuje více nebo méně silnou interakci s proteiny plazmy. Další dělení je na látky ionické a neionické.

Typ chelátu, případně spolu s dalšími chemickými sloučeninami, určuje fyzikálně-chemické vlastnosti kontrastní látky, jako je například její termodynamická stabilita a rovněž v neposlední řadě schopnost zkrátit T_1 (a rovněž T_2) relaxační časy vodíku. Je-li tato vnitřní schopnost zkrátit relaxační časy vodíku vyjádřena pro jednotkovou koncentraci, hovoříme pak o relaxivitě. Kontrastní látky s nízkou relaxivitou zkracují relaxační časy méně, ty s vysokou relaxivitou pak více. V případě T_1 relaxivity je u kontrastních látek s vyšší relaxivitou tato její vlastnost zobrazena na finálním MR obraze

tím způsobem, že výsledná intenzita signálu v místě porušené hematoencefalické bariéry je vyšší, tedy na škále šedi více k bílé barvě.

Z tabulky 1 vyplývá, že nejnižší relaxivitu má z rutinně používaných chelátů gadolinia s širokým využitím kontrastní látka Dotarem, nejvyšší pak Multihance. Primovist má relaxivitu ještě vyšší, jeho klinické využití však díky 50% exkreci žlučovými cestami, je limitováno na hepatobiliární zobrazování.

Budeme-li brát relaxivitu v potaz v klinické praxi, což se bohužel často neděje, znamená to, že MR kontrastní látky s vysokou relaxivitou lépe zobrazují například ložiska drobných mozkových metastáz či sytí se částí gliomů zvláště vyššího WHO stupně, jak bylo prokázáno v publikovaných klinických studiích v mezinárodních periodikách (např. 3–5). Jsou-li podány kontrastní látky s nižší relaxivitou, lze stejného účinku dosáhnout zvýšením dávky GBCA (například dvoj- či trojnásobné dávky), což je způsob, který v současné době není již doporučován.

SYSTÉMOVÁ NEFROGENNÍ FIBRÓZA

Tento text si neklade za cíl podat podrobný popis problematiky systémové nefrogenní fibrózy (NSF), nicméně některé podobnosti s aktuální problematikou deposit gadolinia v mozku je důležité zmínit.

Do doby, než byla NSF jakožto vzácné onemocnění připomínající sklerodermii dána do spojitosti s aplikací gadoliniových MR kontrastních látek, byly tyto kontrastní látky považovány za bezpečné a byly aplikovány i pacientům s významnou poruchou ledvinových funkcí. K lepšímu efektu – například ke kvalitnějšímu zobrazování mozkových metastáz – pak byly doporučovány dvoj- i trojnásobné dávky.

NSF ukončila toto relativně bezstarostné období. Bylo prokázáno, že zvláště některé GBCA s lineárním typem chelátu jsou častěji spojovány s tímto onemocněním. Dle dostupné literatury se jednalo především o kontrastní látky Omniscan, Magnevist a Optimark, v případě Omniscanu a Optimarku látky neionického charakteru (např. 6, 7). V literatuře jsou dokumentované případy po aplikaci makrocyclického Gadovistu (8) a jeden případ po aplikaci kontrastní látky Prohance, kde však byla u stejného pacienta aplikována i jiná kontrastní látka. Jiná studie (9) uvádí nulovou incidenci NSF po aplikaci Prohance u pacientů na hemodialýze. Žádné jednoznačné případy nebyly popsány po aplikaci látek Dotarem (makrocyclická látka) a Multihance (lineární látka s postranním řetězcem).

Tab. 1. Relaxivity jednotlivých kontrastních látek v krvi při 37 °C (převzato z Rohrer M, et al. Invest Radiol 2005; 40(11): 715–724 (1))

Table 1. Relaxivities of individual contrast agents in blood at 37 °C (from Rohrer M, et al. Invest Radiol 2005; 40(11): 715–724 (1))

Firemní název	R1 (s-1)	R2 (s-1)
Magnevist	4,3 (4,0–4,6)	4,4 (3,6–5,2)
Gadovist	5,3 (5,0–5,6)	5,4 (4,6–6,2)
Prohance	4,4 (4,1–4,7)	5,5 (5,0–6,0)
Multihance	6,7 (6,3–7,1)	8,9 (7,9–9,9)
Dotarem	4,2 (3,9–4,5)	6,7 (6,0–7,4)
Omniscan	4,6 (4,3–4,9)	6,9 (5,5–8,3)
Teslascan	5,2 (4,9–5,5)	,9 (8,2–9,6)
Optimark	5,2 (4,9–5,5)	6,0 (5,4–6,6)
Primovist	7,3 (6,9–7,7)	9,1 (8,2–10,0)

Tab. 2. **Kvantitativní parametry stability jednotlivých kontrastních látek** (převzato z Morcos SK. *European Journal of Radiology* 2008; 66: 175–179 (10))Table 2. **Quantitative parameters of stability of individual contrast agents** (from Morcos SK. *European Journal of Radiology* 2008; 66: 175–179 (10))

Firemní název	Termodynamická stabilita	Nadbytečný chelát (mg/ml)	Kinetická stabilita pH 1
Gadoversetamide, Gd-DTPA-BMEA (OptiMark, Covidien, St. Louis, USA)	16,60	28,4	není známo
Gadodiamide, Gd-DTPA-BMA (Omniscan, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, UK)	16,90	12	34 vteřin
Gadobutrol, Gd-BT-DO3A (Gadovist, Bayer Schering, Berlin, Germany)	21,80	není známo	24 hodin
Gadoteridol, Gd-HP-DO3A (ProHance, Bracco, Milan, Italy)	23,80	0,23	3 hodiny
Gadopentetate Gd-DTPA (Magnevist, Bayer Schering, Berlin, Germany)	22,10	0,4	10 minut
Gadobenate, Gd-BOPTA, (Multihance, Bracco, Milan, Italy)	22,60	žádný	není známo
Gadoterate, Gd-DOTA (Dotarem, Guerbet, Paris, France)	25,80	žádný	více než 1 měsíc

Panuje shoda, že termodynamická, tzv. kondicionální stabilita, kinetická stabilita, jakož i excesivní množství chelátu hraje v riziku tohoto onemocnění značnou roli. V tabulce 2 jsou tyto hodnoty vyjádřeny.

Z tabulky ve srovnání s údaji o výskytu NSF plyne, že termodynamická stabilita není jediným faktorem, který ovlivňuje výskyt onemocnění, protože Magnevist má tuto stabilitu obdobnou s makrocyclickými kontrastními látkami, nicméně je z hlediska nefrogenní systémové fibrózy rizikový. Rovněž Multihance se termodynamickou a kondicionální stabilitou řadí spíše k makrocyclickým látkám, ač je sám charakteru lineárního chelátu – avšak s postranním řetězcem. Právě přítomnost postranního řetězce může činit molekulu stabilnější díky přítomnosti tzv. *p* interakcí, jak bylo v organické chemii popsáno například mezi argininem a tyrosinem (11).

Samotné dělení rizika gadoliniových kontrastních látek dle schématu – lineární = nebezpečný a cyklický = bezpečný je proto ve světle výše popsaných faktů hrubě orientační. Pro objektivitu je nutné rovněž zmínit, že GBCA gadodiamide (Omniscan) má nejvyšší hodnotu LD_{50} , čili z tohoto hlediska je nejméně toxický ze všech GBCA (12).

RETENCE GADOLINIA V MOZKU

Tento fenomén byl poprvé popsán v roce 2014 Kandou (13). Od té doby byla publikována řada prací, které souhlasně popisují zvýšenou intenzitu signálu zvláště v nucleus dentatus a globus pallidus u pacientů po (většinou opakovaných) aplikacích gadoliniových kontrastních látek. Histochemicky bylo gadolinium v těchto oblastech verifikováno (14, 15).

Oproti NSF je však situace v literatuře méně přehledná: Panuje shoda, že kontrastní látky Omniscan a Magnevist zvyšují intenzitu signálu na T1-vážených obrazech (13, 16). U ostatních kontrastních látek jsou údaje v literatuře často i protichůdné. Zvýšení této intenzity bylo nicméně popsáno i po makrocyclické látce Gadovist (17) i po aplikaci látky Multihance (18). Dále je shoda, že po aplikaci makrocyclických kontrastních látek ProHance, Gadovist a Dotarem je tento fenomén méně vyjádřen či zcela chybí ve srovnání s Magnevis-tem a Omniscanem (16, 17, 19).

U výše popsaných retrospektivních studií byla však dosud ignorována další důležitá fakta a sice, proč dochází k nárůstu intenzity signálu právě v nucleus dentatus a globus pallidus při neporušené hematoencefalické bariéře? Mohou minimální koncentrace gadolinia významně změnit intenzitu signálu výsledného MR obrazu? Jedná se o trvalý fenomén

nebo jde o jev dynamické povahy? Pro poslední by hovořila i skutečnost, že dříve detekované obdobné zvýšení intenzity signálu na T1-vážených obrazech v globus pallidus u pacientů s poruchou jaterních funkcí a způsobené pravděpodobně depozity manganu po úspěšné léčbě vymizelo. Další otázkou, jistě s menší klinickou relevancí, jsou i změny na T2-vážených obrazech, neboť selektivní zkrácení T1 relaxačního času prakticky neexistuje.

Výše uvedené i jiné nejasnosti jsou předmětem intenzivního výzkumu. Je evidentní, že zobrazitelná deposita gadolinia jsou pravděpodobně v makromolekulární formě vázaná na metaloprotein feritin, který se v nucleus dentatus a v globus pallidus nachází ve vysokých koncentracích. Pro tuto skutečnost svědčí i prokázaná experimentální vazba GBCA na feritin *in vitro* (20).

Na rozdíl od NSF s retencí gadolinia v mozku nebyla dosud spojena žádná přesvědčivá neurologická symptomatologie ani nebyly na zvířecích modelech pozorovány histopatologické změny, a to ani po řádově vyšších dávkách GBCA ve srovnání s aplikacemi v humánní medicíně (21).

LEGISLATIVNÍ KROKY REGULAČNÍCH AUTORIT

Je zajímavé zmínit, že ačkoliv NSF byla spojena s řadou úmrtí ve spojení s aplikací GBCA, nevedlo toto onemocnění ke ztrátě registrace žádné GBCA, došlo pouze k přísným opatřením stran aplikace těchto kontrastních látek u pacientů s porušenými renálními funkcemi (22), které vedly prakticky k eliminaci NSF.

Jak je výše uvedeno, ačkoliv žádná přesvědčivá klinická symptomatologie ani histopatologické změny nebyly spojeny s retencí gadolinia v mozku, regulační orgány, zvláště v EU, zahájily řadu kroků.

Dne 17. března 2016 zahajuje Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (European Medicines Agency – EMA) na žádost Evropské komise přezkumný postup na základě článku 31 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků. Ve zprávě z 10. března 2017 PRAC doporučuje pozastavení registrace dostupných lineárních GBCA, tedy Omniscan, Magnevist, Optimark a Multihance. U Magnevistu bylo nicméně doporučeno ponechat indikaci na nitrokloubní aplikaci při MR artrografii. Současně PRAC doporučil zachování indikace Primovistu pro vyšetření jater.

Indikace makrocyclických kontrastních látek Dotarem, Prohance a Gadovist nemá být omezena. Dne 12. května 2017 GE Healthcare a Bracco proti tomuto doporučení podávají odvolání. Ještě v květnu je zahájeno další jednání, kde v roli zpravodajů vystupuje Švédsko a Německo. Německo hájí původní rozhodnutí, Švédsko považuje poškození pacienta za hypotetické. Dne 7. července 2017 PRAC vydal po přezkumu svého stanoviska novou zprávu, v níž své závěry potvrdil. Zmírnil je ovšem v tom smyslu, že u Multihance doporučuje zúžit indikaci na vyšetření jater. Pozastavení registrace je tak doporučeno jen u Omniscanu a Optimarku. Dne 21. července 2017 vydala na základě této zprávy své konečné stanovisko EMA. Závěry Výboru PRAC přitom byly beze zbytku potvrzeny. EMA tedy doporučuje pozastavení registrace u Omniscanu a Optimarku (tato kontrastní látka je v EU minimálně používána, v ČR není používána vůbec). U Magnevistu doporučuje ponechat indikaci na nitrokloubní aplikaci při MR artrografii a u Multihance doporučuje zúžit indikaci na vyšetření jater. Primovist má zůstat dostupný pro vyšetření jater a makrocyclické kontrastní látky Dotarem, Prohance a Gadovist mají zůstat ve všech indikacích.

Konečné stanovisko EMA nicméně představuje pouze doporučení sloužící jako podklad pro závazné rozhodnutí Evropské komise, platné pro všechny členské země EU, které bylo očekáváno v září 2017. K tomuto rozhodnutí však v době psaní tohoto textu (říjen 2017) nedošlo a očekává se další jednání Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky (Standing Committee on Medicinal Products for Human Use). Na jeho stanovisku bude záležet, zda Evropská komise doporučení EMA přijme, nebo zda bude rozhodovací proces prodloužen o předložení věci Evropskému parlamentu a Radě EU.

Pro úplnost a objektivitu je třeba zmínit, že regulační autority USA, Kanady a Japonska zatím k obdobným návrhům restriktivních opatření zatím nepřistupují.

ZÁVĚR

Výše uvedená fakta poukazují na velmi komplexní problematiku stran používání jednotlivých kontrastních látek a výběru té nejvhodnější pro pacienta. Ani jednotlivé kvantitativní parametry nejsou vždy zcela objektivně vypovídající. Dělení kontrastních látek dle schématu – lineární = nebezpečný a cycklický = bezpečný není na podkladě výše uvedených faktů vždy opodstatněné. Významnou roli pravděpodobně hrají též další parametry, jako je množství excesivního chelátu, ionický a neionický charakter dané látky, případně přítomnost postranního řetězce, který může chelát činit více stabilním.

Kontrastní látky s vysokou relaxivitou zlepšují diagnostiku některých závažných onemocnění, jako například metastázy do mozku nebo mozkový gliom. Jejich vysoká relaxivita umožňuje dosažení vysoké kvality obrazu při relativně nízké dávce.

Na tomto místě je vhodné poukázat na možnost tzv. off-label použití léčivého přípravku, tedy jeho použití, které se v některém ohledu odchyluje od souhrnu údajů o přípravku (SCP) daného léčiva. Jedná se o legální a v zásadě obvyklou praxi, která nejčastěji spočívá v použití léčiva mimo indikaci, pro kterou je registrováno (dále může jít např. o odlišné dávkování) (23). Off-label use přitom není v právu EU výslovně regulováno. Zakázána je pouze propagace takového používání léčiv ze strany jejich výrobců (čl. 87 odst. 2 směrnice 2001/83/ES o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků). Evropská komise naproti tomu považuje konkrétní použití léčivého přípravku za rozhodnutí učiněné v rámci individuálního vztahu mezi lékařem a pacientem (24). Dovolnost off-label použití výslovně potvrdil také Soudní dvůr Evropské unie (25). Z důvodu absence přímé regulace se na off-label use mohou vztahovat ustanovení evropského práva o tzv. použití ze soucitu (compassionate use), které samo o sobě označuje použití neregistrovaného léčiva mimo jeho klinické hodnocení. Klíčovým z uvedených ustanovení je čl. 83 nařízení Evropského parlamentu a Rady č. 726/2004 o registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků. Na základě této úvahy můžeme říci, že off-label použití je možné, pokud to dovolí zákonodárství daného státu, a to tehdy, je-li léčivo podáno pacientovi s chronicky invalidizujícím nebo závažným onemocněním nebo s onemocněním považovaným za život ohrožující, pokud tento pacient nemůže být uspokojivě léčen v souladu s registračními údaji léčivého přípravku.

Český zákonodárce off-label použití umožňuje v § 8 odst. 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, který stanoví: „Ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky.“ Je třeba upozornit, že pacient či jeho zákonný zástupce musí být s podáním léčivého přípravku off-label a důsledky této léčby seznámen (pokud to zdravotní stav pacienta neumožňuje, lékař ho informuje o off-label podání léčiva nejdříve, jak to bude možné).

Doporučení EMA o pozastavení registrace předmětných GBCA považujeme v tuto chvíli, a to i ve světle pohledu ostatních regulačních autorit na světě, za spíše ukvapené.

LITERATURA

1. Caravan P, et al. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem Rev* 1999; 99(9): 2293–2352.
2. Vymazal J, et al. Frequency dependence of MR relaxation times. I. Paramagnetic ions. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(4): 637–640.
3. Seidl Z, et al. Does higher gadolinium concentration play a role in the morphologic assessment of brain tumors? Results of a multicenter intraindividual crossover comparison of gadobutrol versus gadobenate dimeglumine (the MERIT Study). *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(6): 1050–1058.
4. Rowley HA, et al. Contrast-enhanced MR imaging of brain lesions: a large-scale intraindividual crossover comparison of gadobenate dimeglumine versus gadodiamide. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(9): 1684–1691.

5. **Maravilla KR.** Gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging of patients with CNS diseases. *Eur Radiol* 2006; 16(Suppl 7): M8–15.
6. **Idee JM, et al.** The role of gadolinium chelates in the mechanism of nephrogenic systemic fibrosis: A critical update. *Crit Rev Toxicol* 2014; 44(10): 895–913.
7. **Kanal E.** Gadolinium based contrast agents (GBCA): Safety overview after 3 decades of clinical experience. *Magn Reson Imaging* 2016; 34(10): 1341–1345.
8. **Elmholdt TR, et al.** Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol. *NDT Plus* 2010; 3(3): 285–287.
9. **Reilly RF.** Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (ProHance) in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3): 747–751.
10. **Morcos SK.** Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *Eur J Radiol* 2008; 66(2): 175–179.
11. **Gallivan JP, Dougherty DA.** Cation-pi interactions in structural biology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(17): 9459–9464.
12. **Oksendal AN, Hals PA.** Biodistribution and toxicity of MR imaging contrast media. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3(1): 157–165.
13. **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 gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270(3): 834–841.
14. **Kanda T, et al.** 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* 2015; 276(1): 228–232.
15. **McDonald RJ, et al.** Intracranial Gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2015; 275(3): 772–782.
16. **Quattrocchi CC, et al.** Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 hyperintensity in patients with meningioma evaluated by multiple follow-up contrast-enhanced magnetic resonance examinations with no systemic interval therapy. *Invest Radiol* 2015; 50(7): 470–472.
17. **Stojanov DA, et al.** Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol* 2016; 26(3): 807–815.
18. **Weberling LD, et al.** Increased signal intensity in the dentate nucleus on unenhanced T1-weighted images after Gadobenate Dimeglumine administration. *Invest Radiol* 2015; 50(11): 743–748.
19. **Kanda T, et al.** Direct-acting Antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2(1): 1–6.
20. **Vymazal J, Rulseh AMJ, Dracinsky M, Kotek J, Tarabek J, Majer P, Pingle M, Cigler P.** Gadolinium-ferritin complexes. Possible explanation of signal intensity changes in the deep brain nuclei after administration of MR contrast agents. *MAGMA* 2017. Proceedings of ESMRMB Meeting, in press.
21. **Lohrke J, et al.** Histology and Gadolinium distribution in the rodent brain after the administration of cumulative high doses of linear and macrocyclic Gadolinium-based contrast agents. *Invest Radiol* 2017; 52(6): 324–333.
22. **Thomsen HS and R.** European Society of Urogenital. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007; 17(10): 2692–2696.
22. **Thomsen HS, Webb JAW, et al.** Contrast media. Safety issues and ESUR guidelines. 3. vydání. Berlin, Heidelberg: Springer 2014; 25.
23. European Commission, Stamp Commission Expert Group. Off-label use of medicinal products. 2017; 3.
24. Věc T-452/14: Rozsudek Tribunálu ze dne 11. června 2015 – Laboratoires CTRS v. Komise, bod 79.
25. **Král J.** *Farmaceutické právo*. 1. vydání. Praha: Erudium 2014: 116.