



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2022-B-187 Gadopiclenol**

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA**

**Gadopiclenol  
Diagnostikum zur MRT-Kontrastverstärkung**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Gadopecinol Elucirem	<p><u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u>            „Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Elucirem ist indiziert für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).</li> <li>• für bildgebende MR Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper (einschließlich Brust, Leber und Prostata).</li> </ul> <p>Elucirem sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.“</p>
<b>Paramagnetische MRT-Kontrastmittel</b>	
Gadopentetsäure V08CA01 generisch	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Kontrastverstärkung bei der <b>direkten Magnetresonanz-Arthrographie</b> für die Diagnostik folgender Gelenke:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schultergelenk: Teilrupturen der Rotatorenmanschette, Abriss des Labrum glenoidale und Verletzungen des Labrum-Bizepssehnen-Komplexes sowie der Bizepssehne in ihrem intraartikulären Verlauf</li> <li>– Ellbogengelenk: Bandrupturen</li> <li>– Handgelenk: Beurteilung von Bändern und ulnokarpalen Komplexen</li> <li>– Hüftgelenk: Labrumrupturen, freien Gelenkkörpern und Knorpelläsionen</li> <li>– Kniegelenk: Nachweis residualer oder rekurrerender Meniskusrupturen, freie Gelenkkörper, Plicae synoviales und Stabilität osteochondraler Defekte</li> <li>– Sprunggelenk: Schädigungen des Bandapparates, freie Gelenkkörper</li> <li>– im Allgemeinen bei allen Gelenken: Nachweis osteochondraler Gelenkkörper sowie Beurteilung des Gelenkknorpels, Diagnostik eines Impingement-Syndroms.</li> </ul> <p>Durch das direkte Einbringen des Kontrastmittels werden die Gelenkinnenräume gedehnt, so dass sich die intraartikulären Strukturen sowie die Gelenkkapselopathologien besser darstellen lassen. Magnevist 2 mmol/l sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann und kein anderes zugelassenes Arzneimittel angewendet werden kann. [Stand FI Magnevist 08/2020]</p>
Gadotersäure V08CA02 generisch	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Clariscan™ sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann. Clariscan™ ist ein Kontrastmittel zur Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanztomographie (MRT) und damit zur besseren Darstellung bzw. Abgrenzung</p> <p><u>Erwachsene, Kinder und Jugendliche (0 – 18 Jahre):</u></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>– Läsionen des Gehirns, des Rückenmarks und des umgebenden Gewebes</p> <p>– Ganzkörper-MRT (s. Abschnitt 4.2)</p> <p>Die Anwendung zur Ganzkörper-MRT wird bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen.</p> <p><u>Nur bei Erwachsenen:</u></p> <p>– Läsionen oder Stenosen der nicht-koronaren Arterien (MR-Angiographie). <i>[Stand FI Clariscan 09/2020]</i></p>
Gadodiamid V08CA03 Omniscan <sup>1</sup>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. OMNISCAN ist ein Kontrastmittel für die Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie – MRT) des Schädels und der Wirbelsäule. Weitere Anwendungsgebiete für intravenös verabreichtes OMNISCAN sind MRT-Ganzkörperuntersuchungen einschließlich des Kopf- und Halsbereichs, des Thoraxraums und des Herzens, der Extremitäten, des Abdomens und des Beckens (Prostata und Blase), der weiblichen Brust, des Abdomens (Pankreas und Leber), des Retroperitonealraums (Nieren), des Skelettmuskelsystems und der Gefäße (Angiographie). OMNISCAN verbessert die Darstellbarkeit von abnormen Strukturen oder Läsionen und hilft damit gesundes und pathologisches Gewebe voneinander abzugrenzen. <i>[Stand FI 05/2016]</i></p>
Gadoteridol V08CA04 ProHance	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. ProHance ist ein nichtionisches paramagnetisches Kontrastmittel zur Magnetresonanztomographie (MRT). Beim Einsatz in der MRT ermöglicht ProHance eine Kontrastverstärkung – des Gehirns, des Rückenmarks und des umgebenden Gewebes mit verbesserter Darstellung (im Vergleich zur nicht kontrastverstärkten MRT) von Läsionen mit abnormer Vaskularität oder Läsionen, die eine Störung der Blut-Hirn-Schranke verursachen können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– von Weichteiltumoren im Kopf- und Halsbereich</li> <li>– des muskuloskelettalen Systems von Körperstamm und Extremitäten</li> <li>– bei Erkrankungen der Brust</li> <li>– bei der Differentialdiagnose von Lebertumoren</li> <li>– bei Erkrankungen im Beckenbereich.</li> </ul> <p>ProHance sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann. ProHance wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt. Die Anwendung einer Ganzkörper-MRT wird bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen. <i>[Stand FI 11/2017]</i></p>
Gabobensäure V08CA08 MultiHance	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. MultiHance ist ein paramagnetisches Kontrastmittel zur Magnetresonanztomografie (MRT) <b>der Leber</b> bei Erwachsenen und Kindern (ab 2 Jahren). MultiHance sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomografie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann und eine Bildgebung der Spätphase erforderlich ist. <i>[Stand FI 05/2020]</i></p>
Gadobutrol V08CA09	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Gadovist ist indiziert für Erwachsene und Kinder jeden Alters (inklusive reifer Neugeborener) zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).</li> </ul>

<sup>1</sup> Derzeit nicht auf dem deutsche Markt verfügbar.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kontrastverstärkten MRT der Leber oder Nieren bei Patienten mit nachgewiesenen fokalen Läsionen oder bei dringendem Verdacht auf solche, um diese als benigne oder maligne zu klassifizieren.</li><li>• Kontrastverstärkung bei der Magnetresonanzangiographie (CE-MRA).</li></ul> <p>Gadovist kann auch für bildgebende MR-Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper eingesetzt werden. Es erleichtert die Visualisierung abnormaler Strukturen oder Läsionen und ermöglicht die Differenzierung zwischen gesundem und pathologischem Gewebe. Gadovist sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann. <i>[Stand FI Gadovist 07/2020]</i></p>
Gadoxetsäure V08CA10 Primovist	<p>Primovist wird zur <b>Erkennung von fokalen Leberläsionen</b> eingesetzt und liefert Informationen über den Charakter dieser Läsionen mittels T1-gewichteter Magnetresonanztomographie (MRT). Primovist sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann und eine Bildgebung der Spätphase erforderlich ist. Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum zur intravenösen Applikation. <i>[Stand FI 10/2019]</i></p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2022-B-187 (Gadopiclenol)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. September 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	15
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen .....	22

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AUC	Area under curve
Gd-BOPTA	Gadobenate Dimeglumine
DOR	Diagnostic Odds Ratio
ECA	extrazelluläre Kontrastmittel (Gadopentetat dimeglumin, Gadobutrol)
EOB	siehe HBA
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gd	Gadolinium
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HBA	hepatobiliäre Kontrastmittel (auch EOB DTPA wie Gadoxetat, Gadobenat)
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MDCT	Multidetektor-Computertomographie
MRI	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PPV	positiver prädiktiver Wert
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SROC	Summary Receiver Operating Characteristics
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Elucirem ist indiziert für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur:

- Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).
- für bildgebende MR Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper (einschließlich Brust, Leber und Prostata).

*Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT) und für bildgebende MR Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.08.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1510 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

keine

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### **Zhao C et al., 2021 [15].**

Accuracy of Various Forms of Contrast-Enhanced MRI for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### **Fragestellung**

Diagnostische Genauigkeit von ECA-kontrastverstärkter MRI vs. EOB (Gadoxetat)-kontrastverstärkter MRI

#### **Methodik**

##### Population:

- Patienten mit Verdacht auf hepatozelluläres Karzinom (HCC)

##### Intervention (Indextest):

- Kontrastverstärkte MRI

##### Komparator (Referenztest):

- Histopathologie oder Biopsie

##### Endpunkte:

- Diagnostische Genauigkeit

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, ScienceDirect, and Google Scholar, Recherchedatum Januar 2021, keine Sprachrestriktion

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 Studien (N=5.361, Spanne 52-792), 17 retrospektiv, 4 prospektiv

##### Charakteristika der Population:

- 17 Studien in Asien durchgeführt, mittleres Alter 50-66 J., Heterogenität bei diagnostischen Kriterien, in den meisten Studien Patienten mit chronischer Hepatitis B und / oder Zirrhose eingeschlossen

#### Qualität der Studien:

- Bei 18 Studien hohes Risiko für Bias aufgrund von Durchführung und Interpretation des Indextest oder Referenztest sowie Intervall zwischen Index- und Referenztest; in den übrigen Domänen Bias-Risiko bei den meisten Studien gering

#### Studienergebnisse:

- Sensitivität: EOB-MRI 75% (95%-CI 70;80),  $I^2=95\%$  (16 Studien) vs. ECA-MRI: 70% (95%-CI 57;81),  $I^2=95\%$  (7 Studien)
- Spezifität: EOB-MRI 90% (95%-CI 88;92),  $I^2=73\%$  vs. ECA-MRI: 94% (95%-CI 85;97),  $I^2=65\%$

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

“We found that gadoteric acid-enhanced MRI had a better sensitivity than ECA-MRI (75% vs. 70%), but ECA-MRI had a better specificity than gadoteric acid-enhanced MRI (94% vs. 90%). However, the difference was modest, indicating that contrast-enhanced MRI has good accuracy for diagnosing HCC irrespective of the type of the contrast agent used.”

#### *Kommentare zum Review*

Untersuchung der Heterogenität: Signifikante Heterogenität bei Sensitivität bedingt durch Land ( $p<0,05$ ) und Qualität ( $p<0,001$ ) der Studien, bei Spezifität Stichprobenumfang sowie Ausführung und Interpretation des Referenzstandards ( $p<0,001$ ). Außerdem Hinweis auf Publikationsbias.

Reviews mit vergleichbarer Fragestellung / Ergebnissen:

Feng et al. 2021 [1]

Kim et al. 2020 [3]

Yinzhong et al. 2022 [13]

---

#### **Li J et al., 2019 [5].**

The diagnostic performance of gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies

#### **Fragestellung**

Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von EOB (Gadoxetat)-kontrastverstärkter MRI mit kontrastmittelverstärkter CT bei der Detektion von HCC

#### **Methodik**

##### Population:

- Patienten mit Verdacht auf HCC

##### Intervention/Indextest:

- Gd-EOB DTPA-MRI

##### Komparator/Vergleichstest:

- kontrastverstärktes Multidetektor-CT

Referenztest:

- pathologischer Nachweis nach Leberexplantation, -resektion und/oder -biopsie sowie bildgebende Nachuntersuchung

Endpunkte:

- Diagnostische Genauigkeit

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in PubMed, EMBASE, Cochrane Library im Januar 2019, nur englischsprachige Studien

Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 Studien (alle prospektiv), N=498 (Spanne 33-110)

Charakteristika der Population:

- Mittleres Alter 55-73 J., 5 Studien in Asien durchgeführt, keine Angaben zur Ätiologie

Qualität der Studien:

- 3 Studien mit hohem Biasrisiko (Domänen Patientenselektion und Indextest), 5 Studien mit niedrigem oder unklarem Biasrisiko

Studienergebnisse:

- Sensitivität: MRI 85% (95%-CI 77;90),  $I^2=84%$  vs. CT 68% (95%-CI 51;81),  $I^2=59%$ 
  - Subgruppe mit Läsionen <2cm: MRI 87% (95%-CI 83;90),  $I^2=77%$  vs. CT 73 (95%-CI 62;82),  $I^2=80%$
  - Subgruppe mit Läsionen  $\geq 2$ cm: MRI 79% (95%-CI 67;87) vs. CT 46% (95%-CI 32;61)
- Spezifität: MRI 94% (95%-CI 88;97),  $I^2=93%$  vs. CT 92% (95%-CI 84;96),  $I^2=70%$ 
  - Subgruppe mit Läsionen <2cm: MRI 93% (95%-CI 87;96),  $I^2=85%$  vs. CT 90% (95%-CI 83;94),  $I^2=36%$
  - Subgruppe mit Läsionen  $\geq 2$ cm: MRI 92% (95%-CI 77;97) vs. CT 93% (95%-CI 83;97)

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

“Our results revealed that specificity of MRI with Gd-EOB DTPA and CT in diagnosing HCC was similarly high (above 0.90 in both overall analysis and subgroup analysis). This was the same even in subgroup analyses of tumors smaller than 2 cm. In the eight studies we included, the sensitivity of MRI was significantly better than that of CT, and there was no significant difference in specificity between the two.”

*Kommentare zum Review*

Reviews mit vergleichbarer Fragestellung / Ergebnissen:

Liu et al. 2017 [6]

Usman et al. 2018 [8]

---

**Wang J et al., 2021 [10].**

The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma: A meta-analysis

**Fragestellung**

Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von EOB (Gadoxetat)-kontrastverstärkter MRI mit Kontrastmittelverstärktem Ultraschall bei der Detektion von HCC

**Methodik**

Population:

- Patienten mit Verdacht auf HCC

Intervention/Indextest:

- Gd-EOB DTPA-MRI

Komparator/Vergleichstest:

- Kontrastverstärkter Ultraschall

Referenztest:

- pathologischer Nachweis nach Leberexplantation, -resektion und/oder -biopsie sowie bildgebende Nachuntersuchung

Endpunkte:

- diagnostische Genauigkeit: DOR und SROC-Kurve

Recherche/Suchzeitraum:

- • Suche in PubMed, EMBASE, Cochrane Library im Feb. 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 Studien, N=376 (Spanne 13-98), 1 prospektiv, 7 retrospektiv

Charakteristika der Population:

- Mittleres Alter 58-73 J., 5 Studien in Asien durchgeführt, keine Informationen zur Ätiologie

Qualität der Studien:

- 6 Studien mit hohem Biasrisiko, 2 mit unklarem Biasrisiko

Studienergebnisse:

- DOR 1,78 (95%-CI 1,05;3,04),  $I^2=43%$  zugunsten MRI
- Subgruppe mit Läsionen <30mm: DOR 2,37 (95%-CI 1,03;5,46),  $I^2=66%$  zugunsten MRI

### Anmerkung/Fazit der Autoren

“Gd-EOB-DTPA DCE-MRI is more sensitive than CEUS in the diagnosis of HCC, especially for lesions of no greater than 30mm in diameter.”

---

### Zhang L et al., 2019 [14].

Detection of liver metastases on gadobenate dimeglumine-enhanced MRI: systematic review, meta-analysis, and similarities with gadoxetate-enhanced MRI

#### Fragestellung

Diagnostische Genauigkeit von Gd-BOPTA MRI zur Detektion von Lebermetastasen

#### Methodik

##### Population:

- Patienten mit extrahepatischem Malignom mit Verdacht auf Lebermetastasen

##### Intervention:

- kontrastverstärkte MRI mit Gd-BOPTA

##### Referenztest:

- Histologie, intraoperativer Ultraschall und/oder zusätzliche diagnostische Bildgebung zur Nachkontrolle

##### Endpunkte:

- Diagnostische Genauigkeit (Sensitivität und PPV)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Medline und Embase, Dez. 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 Studien, N=256 (Spanne 16-550), je 5 prospektiv bzw. retrospektiv

##### Charakteristika der Population:

- Mittleres Alter 55-68 J., unterliegende Ätiologie: kolorektales Karzinom (am häufigsten), sowie Mamma-, Lungen-, Magen-, Pankreas- und Nierenzellkarzinom

##### Qualität der Studien:

- alle Studien mit unklarem oder hohem Verzerrungspotential

##### Studienergebnisse:

- Sensitivität:
  - Präkontrast: 77,8% (95%-CI 71,4;84,3), I<sup>2</sup>=56%
  - Präkontrast plus Gd-BOPTA-MRI: 88,1% (95%-CI 84;92,2), I<sup>2</sup>=69%
  - kombiniert nicht-kontrastverstärkt plus Gd-BOPTA-MRI plus hepatobiliäre Phase: 95,1% (95%-CI 93,1;97,1), I<sup>2</sup>=48%

- PPV: 90,9% (95%-CI 86,6;95,1%)

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

“Our meta-analysis showed an overall pooled sensitivity of 95.1% (95% CI 93.1%–97.1%) for the detection of liver metastases on gadobenate-enhanced MRI and a pooled PPV of 90.9% meaning that gadobenate-enhanced MRI provides a high rate of detected metastatic lesions with a low rate of FP lesions.” ... “These data are not dissimilar to those reported for gadoxetate.”

---

#### **Yang D et al., 2020 [12].**

Systematic review: The diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for liver fibrosis staging

#### **Fragestellung**

Diagnostische Genauigkeit von Gd-EOB-MRI im Vergleich zur Histopathologie beim Staging von Leberfibrosen

#### **Methodik**

##### Population:

- Patienten mit Verdacht auf Leberfibrose

##### Intervention:

- Kontrastmittelverstärkte MRI mittels Gd-EOB

##### Komparator/Referenztest:

- histopathologischer Befund

##### Endpunkte:

- diagnostische Genauigkeit bezogen auf das Fibrosestadium

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in PubMed/ Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library im Juli 2019, nur englischsprachige Studien

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 20 Studien, N=1.926, 3 prospektiv, 17 retrospektiv

##### Charakteristika der Population:

- 13 Studien in Asien durchgeführt, mittleres Alter 41-68 J., Ätiologie chronische Hepatitis-B/C-Infektion (am häufigsten), nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, Alkoholabusus, primäre biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, tw. in Kombination

##### Qualität der Studien:

- 8 Studien mit hohem, 9 Studien mit unklarem und 3 Studien mit niedrigem Biasrisiko

### Studienergebnisse:

- Sensitivität:
  - $F \geq 1$ : 83% (95%-CI 64;93),  $I^2=95\%$  (11 Studien)
  - $F \geq 2$ : 75% (95%-CI 65;83),  $I^2=94\%$  (16 Studien)
  - $F \geq 3$ : 78% (95%-CI 71;84),  $I^2=86\%$  (20 Studien)
  - $F=4$ : 85% (95%-CI 77;91),  $I^2=86\%$  (17 Studien)
- Spezifität:
  - $F \geq 1$ : 88% (95%-CI 78;94),  $I^2=95\%$  (11 Studien)
  - $F \geq 2$ : 82% (95%-CI 77;88),  $I^2=94\%$  (16 Studien)
  - $F \geq 3$ : 86% (95%-CI 80;90),  $I^2=86\%$  (20 Studien)
  - $F=4$ : 83% (95%-CI 76;88),  $I^2=86\%$  (17 Studien)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

„Our study suggested that gadoteric acid-enhanced MRI has a high diagnostic efficacy in staging the liver fibrosis  $\geq F1$ ,  $\geq F2$ ,  $\geq F3$ , and  $F4$  subsets, with summary AUROC values of 0.92, 0.87, 0.89, and 0.91, respectively.“

### *Kommentare zum Review*

Ergebnisse der Untersuchung der Heterogenität: Größe der Studienpopulation, Studiendesign (prospektiv oder retrospektiv) und Magnetfeldstärke haben signifikanten Einfluss; höhere Sensitivität in größeren Studien und bei prospektivem Design

Review mit vergleichbarer Fragestellung / Ergebnissen:

Lai et al. 2021 [4]

---

### **Van Santwijk L et al., 2022 [9].**

A systematic review and meta-analysis on the differentiation of glioma grade and mutational status by use of perfusion-based magnetic resonance imaging

### **Fragestellung**

Ziel ist die diagnostische Aussagekraft von DSC (dynamic susceptibility contrast)- und DCE (dynamic contrast enhancement)-Perfusions-MRI mit Gadolinium-Kontrastmitteln zur Differenzierung von Grad und Mutationsstatus von Gliomen.

### **Methodik**

#### Population:

- Patienten mit Gliomen

#### Intervention/Indextest:

- DSC- oder DCE-Perfusions-MRI

#### Komparator/Referenztest:

- Histopathologie

Endpunkte:

- Werte für zerebrales Blutvolumen (CBV), Kapillarpermeabilität (ktrans), fraktioniertes Volumen des Gadolinium-Kontrastmittels im extravaskulär-extrazellulären Raum (Ve), fraktioniertes Volumen des Gadolinium-Kontrastmittels im Plasma (Vp) als Marker für molekulare Charakteristika

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library im Jan. 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 Studien, N=1.384 (Spanne 30-463), 5 für Metaanalyse geeignet; verwendete Kontrastmittel: Gadobutrol (N=5), Gadoterate meglumin (1), Gadodiamid (1), Gadobenate dimeglumin (3), keine Information (2)

Charakteristika der Population:

- Stadieneinteilung: WHO Grad II (N=326); WHO Grad III (N=410), WHO Grad IV (N=599)
- IDH-Mutation: N=703

Qualität der Studien:

- Alle Studien mit niedrigem Biasrisiko

Studienergebnisse (AUC):

**Table 2** Combined effect size for the different DCE/DSC parameters

	<b>Ktrans</b>	<b>Ve</b>	<b>Vp</b>	<b>CBV</b>
Effect size	0.813	0.844	0.777	0.832
Standard error	0.02	0.03	0.03	0.03
95%-CI lower limit	0.726	0.766	0.683	0.749
95%-CI upper limit	0.900	0.921	0.871	0.914

ktrans, volume transfer coefficient; rCBV, relative cerebral blood volume; Ve, fractional volume of the extravascular extracellular space; Vp, fractional blood plasma volume; 95%-CI, 95%-confidence interval

5 Studien (N=237)

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

“This review and meta-analysis showed that accuracy of DSC parameters was not different from the accuracy of DCE parameters to non-invasive predict the IDH genotype in glioma patients.”

---

**Wei M et al., 2021 [11].**

Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for malignant ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

Untersuchung der diagnostischen Aussagekraft von kontrastverstärkter MRI bei malignen Ovarialtumoren

**Methodik**

Population:

- Patienten mit bestätigter Diagnose eines bösartigen Tumors der Ovarien oder der Adnexe

Intervention/Indextest:

- Kontrastverstärkte MRI (quantitativ und semi-quantitativ)

Komparator/Referenztest:

- Histopathologie oder klinisches Follow-up

Endpunkte:

- Diagnostische Genauigkeit

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science im Oktober 2019, nur englischsprachige Studien

Qualitätsbewertung der Studien:

- QUADAS-2

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Insgesamt 14 Studien (N=893), davon 8 retrospektiv, 6 prospektiv:
  - 11 Studien semi-quantitativ, N=656, 3 Studien quantitativ, N=237
  - Verwendete Kontrastmittel: Gd-Chelat (3 Studien), Gadoteridol (2), Gd-DTPA (6), Gadobenat dimeglumin (1), nicht näher bezeichnet (2)

Charakteristika der Population:

- Altersspanne im Mittel 40-55 J., Studien aus Europa, China, Ägypten und Iran

Qualität der Studien:

- Je 5 Studien mit hohem oder unklarem Biasrisiko

Studienergebnisse:

- Semi-quantitative Auswertung:
  - Sensitivität: 85% (95%-CI 75;92), I<sup>2</sup>=82%
  - Spezifität: 85% (95%-CI 77;91), I<sup>2</sup>=55%
- Quantitative Auswertung:
  - Sensitivität: 88% (95%-CI 65;96), I<sup>2</sup>=86%

- Spezifität: 93% (95%-CI 78;98),  $I^2=56\%$

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

“In conclusion, DCE-MRI demonstrated an excellent advantage in diagnosing MOTs. Semi-quantitative DCE-MRI is a relatively mature approach that may be adopted into current clinical practice.”

*Kommentare zum Review*

Studiendesign (retrospektiv/prospektiv) war signifikanter Faktor für die Heterogenität (niedrigere Sensitivität bei prospektiven Studien)

Keine getrennten Auswertungen nach verwendetem Kontrastmittel

### 3.3 Leitlinien

**Lundy P et al., 2020 [7].**

*American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS)*

The role of imaging for the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

“The purpose of this guideline is to assess the ability of the most widely used imaging techniques, primarily MRI and PET/radiotracer techniques, to accurately diagnose a GBM (distinguishing this from other tumor types, and from less aggressive primary brain tumors) while simultaneously aiding in the identification of subtypes of tumors for assistance with prognosis and management decisions.”

#### **Methodik**

Hier beschrieben: <https://www.cns.org/guidelines/guideline-development-methodology>

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: (ja)
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: nein
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: keine Angaben

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Pubmed, Cochrane Database of Systematic Reviews, the DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials. bis Okt. 2018

#### LoE/GoR

Class I Evidence Level I (or A) Recommendation	Evidence provided by one or more well-designed clinical studies of a diverse population using a “gold standard” reference test in a blinded evaluation appropriate for the diagnostic applications and enabling the assessment of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and, where applicable, likelihood ratios.
Class II Evidence Level II (or B) Recommendation	Evidence provided by one or more well-designed clinical studies of a restricted population using a “gold standard” reference test in a blinded evaluation appropriate for the diagnostic applications and enabling the assessment of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and, where applicable, likelihood ratios.
Class III Evidence Level III (or C) Recommendation	Evidence provided by expert opinion or studies that do not meet the criteria for the delineation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and, where applicable, likelihood ratios.

- Class I:
  - Testing of previously developed diagnostic criteria on consecutive patients (with universally applied reference “gold” standard)
  - Systematic review of Class I studies
- Class II:
  - Development of diagnostic criteria on consecutive patients (with universally applied reference "gold" standard)
  - Systematic review<sup>2</sup> of Class II studies
  - Study of nonconsecutive patients; without consistently applied "gold" standard
  - Systematic review<sup>2</sup> of Class III studies
- Class III:
  - Case-control study
  - Poor reference standard
  - Expert Opinion

## Empfehlungen

### Empfehlung 1 (Level II)

In patients with a suspected GBM, it is recommended that the minimum magnetic resonance imaging (MRI) exam should be an anatomic exam with both T2 weighted, FLAIR and pre- and post-gadolinium contrast enhanced T1 weighted imaging. The addition of diffusion and perfusion weighted MR imaging can assist in the assessment of suspected GBM for the purposes of distinguishing GBM from other tumor types. Computed tomography (CT) can provide additional information regarding calcification or haemorrhage and also can be useful for subjects who are unable to undergo MR imaging. At a minimum, these anatomic sequences can help identify a lesion as well as its location, and potential for surgical intervention.

### Empfehlung 2 (Level II)

One blinded prospective study and a significant number of case series support the addition of diffusion and perfusion weighted MR imaging in the assessment of suspected GBM, for the purposes of distinguishing GBM from other tumor types (e.g., primary CNS lymphoma or metastases).

### *Hinweis*

Keine spezifischen Empfehlungen für Kontrastmittel

---

## Johnson DR et al., 2022 [2].

*American Association of Neurological Surgeons (AANS) and the Congress of Neurological Surgeons (CNS)*

Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of imaging in the management of progressive glioblastoma in adults

### **Zielsetzung/Fragestellung**

“The purpose of this guideline update is to assess the ability of imaging techniques to aid in the management of patients with previously treated glioblastoma, specifically by differentiating tumor recurrence from treatment-related change.”

## Methodik

Hier beschrieben: <https://www.cns.org/guidelines/guideline-development-methodology>

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: (ja)
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: nein
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: update der LL von 2014

### Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche in Pubmed, Embase, Cochrane Library im März 2019, nur englischsprachige Artikel

### LoE/GoR

Class I Evidence Level I (or A) Recommendation	Evidence provided by one or more well-designed clinical studies of a diverse population using a “gold standard” reference test in a blinded evaluation appropriate for the diagnostic applications and enabling the assessment of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and, where applicable, likelihood ratios.
Class II Evidence Level II (or B) Recommendation	Evidence provided by one or more well-designed clinical studies of a restricted population using a “gold standard” reference test in a blinded evaluation appropriate for the diagnostic applications and enabling the assessment of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and, where applicable, likelihood ratios.
Class III Evidence Level III (or C) Recommendation	Evidence provided by expert opinion or studies that do not meet the criteria for the delineation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and, where applicable, likelihood ratios.

- Class I:
  - Testing of previously developed diagnostic criteria on consecutive patients (with universally applied reference “gold” standard)
  - Systematic review of Class I studies
- Class II:
  - Development of diagnostic criteria on consecutive patients (with universally applied reference "gold" standard)
  - Systematic review<sup>2</sup> of Class II studies
  - Study of nonconsecutive patients; without consistently applied "gold" standard
  - Systematic review<sup>2</sup> of Class III studies
- Class III:
  - Case-control study
  - Poor reference standard
  - Expert Opinion

## Empfehlungen

### Empfehlung 1 (Level II)

Magnetic resonance imaging with and without gadolinium enhancement is recommended as the imaging surveillance method to detect the progression of previously diagnosed glioblastoma.

### Empfehlung 2 (Level III)

Magnetic resonance perfusion is suggested as a diagnostic method to differentiate true tumor progression from treatment-related imaging changes or pseudo-progression in patients with suspected progressive glioblastoma.

### *Hinweis*

Keine spezifischen Empfehlungen für Kontrastmittel

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2022)  
am 08.08.2022

#	Suchfrage
1	[mh "magnetic resonance imaging"]
2	(magnetic resonance OR mri OR mr imag* OR fmri OR mr OR nmr OR mrt OR proton spin OR spin echo OR chemical shift imag*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	[mh "contrast media"]
5	(contrast OR contrasts OR radiocontrast OR radiopaque):ti,ab,kw
6	enhanced:ti
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present

### Systematic Reviews in PubMed am 08.08.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.*

#	Suchfrage
1	magnetic resonance imaging[mh]
2	magnetic resonance[tiab] OR mri[tiab] OR fmri[tiab] OR mr imag*[tiab] OR nmr[tiab] OR mrt[tiab] OR proton spin[tiab] OR spin echo[tiab] OR chemical shift imag*[tiab] OR mr[ti]
3	#1 OR #2
4	contrast media[pa]
5	contrast[tiab] OR contrasts[tiab] OR radiocontrast[tiab] OR radiopaque[tiab] OR enhanced[ti]
6	#4 OR #5
7	#3 AND #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence

#	Suchfrage
	synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
9	((#8) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 08.08.2022

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.*

#	Suchfrage
1	diagnostic imaging[mh:noexp]
2	diagnostic imaging[sh]
3	magnetic resonance imaging[mh]
4	magnetic resonance[tiab] OR mri[tiab] OR fmri[tiab] OR mr imag*[tiab] OR nmr[tiab] OR mrt[tiab] OR proton spin[tiab] OR spin echo[tiab] OR chemical shift imag*[tiab] OR mr[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	contrast media[pa]
7	contrast[tiab] OR contrasts[tiab] OR radiocontrast[tiab] OR radiopaque[tiab] OR enhanced[ti]

#	Suchfrage
8	#6 OR #7
9	#5 AND #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
11	((#10) AND ("2017/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.08.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
  
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
  
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

## Referenzen

1. **Feng Z, Zhao H, Guan S, Wang W, Rong P.** Diagnostic performance of MRI using extracellular contrast agents versus gadoxetic acid for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2021;41(5):1117-1128.
2. **Johnson DR, Glenn CA, Javan R, Olson JJ.** Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of imaging in the management of progressive glioblastoma in adults. *J Neurooncol* 2022;158(2):139-165.
3. **Kim DW, Choi SH, Kim SY, Byun JH, Lee SS, Park SH, et al.** Diagnostic performance of MRI for HCC according to contrast agent type: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2020;14(6):1009-1022.
4. **Lai LY, Huang MP, Su S, Shu J.** Liver fibrosis staging with gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine penta-acetic acid-enhanced: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Imaging* 2021;17(7):854-863.
5. **Li J, Wang J, Lei L, Yuan G, He S.** The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced multi-detector computed tomography in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of eight prospective studies. *Eur Radiol* 2019;29(12):6519-6528.
6. **Liu X, Jiang H, Chen J, Zhou Y, Huang Z, Song B.** Gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2017;23(12):1505-1518.
7. **Lundy P, Domino J, Ryken T, Fouke S, McCracken DJ, Ormond DR, et al.** The role of imaging for the management of newly diagnosed glioblastoma in adults: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline update. *J Neurooncol* 2020;150(2):95-120.
8. **Usman S, Smith L, Brown N, Major V.** Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging using liver tissue specific contrast agents and contrast enhanced multi detector computed tomography: a systematic review of diagnostic test in hepatocellular carcinoma (HCC). *Radiography (Lond)* 2018;24(4):e109-e114.
9. **Van Santwijk L, Kouwenberg V, Meijer F, Smits M, Henssen D.** A systematic review and meta-analysis on the differentiation of glioma grade and mutational status by use of perfusion-based magnetic resonance imaging. *Insights Imaging* 2022;13(1):102.
10. **Wang J, Ye X, Li J, He S.** The diagnostic performance of gadoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in detecting hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(6):e24602.
11. **Wei M, Bo F, Cao H, Zhou W, Shan W, Bai G.** Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for malignant ovarian tumors: a systematic review and meta-analysis. *Acta Radiol* 2021;62(7):966-978.
12. **Yang D, Li D, Li J, Yang Z, Wang Z.** Systematic review: the diagnostic efficacy of gadoxetic acid-enhanced MRI for liver fibrosis staging. *Eur J Radiol* 2020;125:108857.
13. **Yinzhong W, Xiaoxue T, Jinhui T, Pengcheng Y, Xiaoying L, Junqiang L.** Is gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging an accurate diagnostic method for hepatocellular carcinoma? A systematic review with meta-analysis. *Curr Med Imaging* 2022;18(6):633-647.

14. **Zhang L, Yu X, Huo L, Lu L, Pan X, Jia N, et al.** Detection of liver metastases on gadobenate dimeglumine-enhanced MRI: systematic review, meta-analysis, and similarities with gadoxetate-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2019;29(10):5205-5216.
15. **Zhao C, Dai H, Shao J, He Q, Su W, Wang P, et al.** Accuracy of various forms of contrast-enhanced mri for diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2021;11:680691.

- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

**2022-B-187**

**Kontaktdaten**

*Name aller beteiligten Sachverständigen/Fachgesellschaften:*

- Prof. Dr. Michael Uder (Deutsche Röntgengesellschaft)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Ein Diagnostikum, indiziert für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren zur:

- Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen Magnetresonanztomographie (MRT).
- für bildgebende MR Untersuchungen pathologischer Strukturen im gesamten Körper (einschließlich Brust, Leber und Prostata).

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation (kraniale/spinalen MRT und bildgebende MR Untersuchungen) eine andere Vergleichstherapie?**

Kontrastverstärkte MR-Tomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nichtinvasives, klinisches Bildgebungsverfahren, das zur Diagnostik und Therapiekontrolle einer unübersehbaren Zahl von Erkrankungen in allen Körperregionen eingesetzt wird. Sie hat sich in den letzten 40 Jahren zu einem der wichtigsten Verfahren zur Untersuchung der Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie entwickelt. Trotz des inhärent hohen Weichteilkontrastes der Methode und einer Vielzahl verschiedener Darstellungsmöglichkeiten hat sich für die meisten Untersuchungsregionen und Anwendungsgebiete die Verwendung von Kontrastmitteln etabliert. Insbesondere bei der Diagnostik von Tumorerkrankungen, entzündlichen Veränderungen, Infektionen, Degenerationen und Änderungen der Durchblutung sind die Kontrastmittel unverzichtbare Werkzeuge, die zu einer erheblichen Steigerung von Sensitivität und Spezifität der Magnetresonanztomographie beigetragen haben (1-3). Aufgrund der vielfältigen Einsatzmöglichkeiten und der erheblichen diagnostischen Bedeutung der Substanzen werden aktuell jährlich weltweit ca. 30 Millionen kontrastverstärkte MR-Untersuchungen durchgeführt. Seit der ersten klinischen Zulassung eines MR-Kontrastmittels im Jahre 1988 wurden insgesamt mehr als eine halbe Milliarde Dosen dieser Pharmaka verwendet.

Typen von MR-Kontrastmittel

Die MR-Kontrastmittel werden kategorisiert nach dem Effekt auf das Bild (T1- vs. T2- Kontrastmittel), dem magnetischen Verhalten (paramagnetische vs. supraparamagnetische) und der Biodistribution im Körper (unspezifisch/extrazellulär vs. organ-/gewebespezifisch). Hinsichtlich ihres Effektes auf die Bilder können T1- und T2-Kontrastmittel unterschieden werden. Die ersteren führen bei den Standard-Puls-Sequenzen vorwiegend zu einer Reduktion der T1-Relaxation der Wasserstoffprotonen, was zu einer Signalsteigerung in den T1- gewichteten Sequenzen führt. In diese Gruppe gehören die Gadolinium- bzw. die Mangan- basierten Kontrastmittel (Magnevist, Omniscan, ProHance, Dotarem, OptiMark, Gadovist, Multihance, Primovist, Teslascan). T2-Kontrastmittel (Feridex, Endorem, Resovist) verlängern die T2-Relaxationszeit, was zu einer Signalabsenkung vor allem in T2-gewichteten Sequenzen führt. Kontrastmittel aufnehmende Veränderung werden somit dunkler auf den T2- gewichteten Bildern, weshalb hier vielfach von einem negativen Kontrast gesprochen wird. Zu den supraparamagnetischen MR-Kontrastmittel gehören die Eisenoxidpartikel (Ultra small supra-paramagnetic iron oxide, USPIO und super-paramagnetic iron oxide particles, SPIO). Die Eisenoxid-Partikel werden mit Makromolekülen wie Dextran, Polysacchariden Albumin oder ähnlichem eingehüllt. Im Hinblick auf die

Biodistribution der KM-Substanzen lassen sich die unspezifischen, extrazellulären Kontrastmittel von den gewebe- bzw. organspezifischen Kontrastmittel unterscheiden. Diese bestehen aus der kontrastgebenden Komponente, die gekoppelt ist an ein Molekül zur spezifischen Zellbindung. In der klinischen Routine haben sich aus dieser Substanzklasse nur die hepatozytenspezifischen Kontrastmittel (Multihance, Bracco Imaging und Primovist, Schering AG), die vom Hepatozyten aufgenommen und billiär sezerniert werden, durchgesetzt (5-7).

In der klinischen Routine werden die meisten Untersuchungen mit nichtspezifischen, extrazellulären Kontrastmittel durchgeführt. Diese nutzen das Gd<sup>3+</sup>-Ion als Funktionsträger, das in linearen (Magnevist, Omniscan, OptiMark, Multihance, Primovist) oder zyklischen Komplexen (ProHance, Dotarem, Gadovist) gebunden wird. Die verwendeten Gadolinium-Komplexe unterscheiden sich zwar in ihrer Relaxivität und damit in ihrer Fähigkeit das MR-Signal zu modifizieren. Dies spielt aber bei den aktuell verfügbaren Substanzen in der klinischen Routine abgesehen von Nischenanwendungen keine wesentliche Rolle, so dass die Gadolinium-Kontrastmittel weitgehend als austauschbar angesehen werden.

#### Anwendungsgebiete und Nutzen der unspezifischen MR-Kontrastmittel

Die unspezifischen, extrazellulären MR-Kontrastmittel haben ein sehr breites Anwendungsfeld. In allen Körperregionen und bei einer Vielzahl von Erkrankungen finden sich Indikationen für die Gabe von Kontrastmittel. Sehr früh wurde gezeigt, dass sich mit Gd-DTPA Störungen der Blut-Hirnschranke nachweisen lassen (9). Kontrastmittel sind unverzichtbare Hilfsmittel bei Detektion, Klassifikation und Gradeinteilung primärer und sekundärer Hirntumoren (10-12). Bei entzündlichen und vaskulären Hirnerkrankungen werden sie neben der Diagnose zur Therapiesteuerung eingesetzt (13-15).

Auch außerhalb des Zentralen Nervensystems haben die extrazellulären, unspezifischen MR-Kontrastmittel zu einer erheblichen Verbesserung der Diagnostik geführt. Aufgrund ihrer hohen Genauigkeit haben die KM-verstärkten MR-Angiographien die invasiven peripheren und abdominalen Katheterangiographie nahezu komplett ersetzt (16-18). Auch im Abdomen gibt es vielfältige Indikationen für die Verwendung von MR-Kontrastmitteln. Bei der Unterscheidung gut und bösartiger Tumorerkrankungen in Leber, Niere und Pankreas ist die dynamische KM-MRT seit vielen Jahren ein kaum zu überschätzendes Hilfsmittel (19-21). Die MR-Enterographie mit Kontrastmittel hat im Vergleich zur Computertomographie eine höhere Kontrastauflösung, kann aktive von inaktiven Entzündungen besser unterscheiden und stellt eine hervorragende Möglichkeit zur Therapiekontrolle dar (22). Die KM-Dynamik hilft dabei, Tumore der Prostata und der Ovarien zu visualisieren und ihre Dignität nachzuweisen. Bei Prostataveränderungen ist die KM-Gabe notwendig um das etablierte Klassifizierungssystem anzuwenden (23-25).

Viele Studien haben gezeigt, dass das sogenannten late Gadolinium Enhancement eine robust und höchst zuverlässige Methode ist, die Vitalität und strukturelle Unversehrtheit des Myokards vor einer Revaskularisation nachzuweisen (26-27). Die Perfusionsuntersuchungen unter Stressbedingungen sind ein zuverlässiges Tool, die Relevanz einer Koronaren Herzkrankheit zu bestimmen (28).

Auch bei der Untersuchung der weiblichen Brust hat die Verwendung von Kontrastmittel Vorteile. Die KM-MRT ist der Röntgenmammographie beim Nachweis des Ductalen Carzinoma In Situ (DCIS) und der Einschätzung der Relevanz signifikant überlegen. Bei Frauen mit nachgewiesenen Mammakarzinom könne durch die Verwendung von Kontrastmittel zuverlässig weitere Tumorherde in der gleichen oder der kontralateralen Brust nachgewiesen werden. Die MR-Mammographie mit Kontrastmittel ist mittlerweile der Screeningstandard für Frauen mit familiären Brustkrebsrisiko (29-31).

Auch in der muskuloskelettalen MRT hat die Kontrastmittelgabe einen festen Stellenwert. Bei Tumoren, Infektionen und Gelenkraumata kann die KM-Gabe wichtige Zusatzinformationen liefern. Durch die direkte Injektion einer verdünnten KM-Lösung in den Gelenkraum können sehr sensitiv Verletzungen von Knorpel und Bändern nachgewiesen werden.

#### Sicherheit von MR-Kontrastmitteln

Die unspezifischen, extrazellulären MR-Kontrastmittel sind sehr gut verträglich. Allergien und allergoide Reaktionen treten deutlich seltener auf als bei anderen Medikamenten und bei den jodhaltigen

Röntgenkontrastmitteln (34-35). Eine große Metaanalyse findet allergoide Reaktionen bei 9/10.000 KM-Gaben. Dabei waren nur 6% dieser Reaktionen als schwerwiegend einzustufen (36, 37).

2006 wurde nachgewiesen, dass die Gd-haltigen Kontrastmittel bei Patienten mit einer hochgradigen Niereninsuffizienz eine sogenannte Nephrogene Systemische Fibrose (NSF) auslösen können (38,39). Das sklerodermieartige Krankheitsbild kann eine Sklerose der Haut und der inneren Organe auslösen, die auch zum Tod führen kann. Das Risiko für die Entwicklung einer NSF muss allerdings insgesamt als sehr niedrig eingestuft werden. Es hängt sehr stark von der Stabilität der Gadoliniumkomplexe im Körper ab. Das höchste Risiko findet sich bei den nichtionischen, linearen MR-Kontrastmittel (40). Die Restriktion der KM-Gabe bei vorbestehender Niereninsuffizienz und die Verwendung stabiler Gd-Komplexe bei diesem Patientenkollektiv hat dazu geführt, dass seit 2008 weltweit keine weiteren NSF mehr aufgetreten sind (41-43).

Kürzlich wurden im Gehirn Ablagerungen von Gadolinium nach repetitiven Kontrastmittel- Gaben nachgewiesen. Dieses Phänomen findet sich auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auf. Die Stärke der Signalveränderungen im Gehirn korreliert dabei mit der Zahl der KM-Gaben (44-46). Auch diese Nebenwirkung tritt verstärkt bei den linearen Gadolinium-Komplexen auf. Die klinische Konsequenz der Gadolinium-Retentionen ist bislang jedoch unklar.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren zur Kontrastverstärkung bei der kranialen und spinalen MRT und zur bildgebenden MR Untersuchung pathologischer Strukturen im gesamten Körper“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

#### Aktueller Bedarf für Weiterentwicklungen der MR-Kontrastmittel

Die heute verwendeten nichtspezifischen, extrazellulären MR-Kontrastmittel sind seit vielen Jahren auf dem Markt. Sie haben einen überragenden Zugewinn an diagnostischen Möglichkeiten gebracht. Neue Entwicklungen auf diesem Feld sollten das ohnehin schon gute Nebenwirkungsprofil der Substanzen weiter verbessern. Das erscheint notwendig, da die KM- MRT heute vielfach für die Therapiekontrolle langwieriger und chronischer Erkrankungen notwendig ist. Damit sind viele Patienten auf wiederholte MRT-Untersuchungen angewiesen. Um die Lebenszeitdosis in diesen Fällen zu reduzieren, wären KM mit einer höheren Relaxivität wünschenswert, da für die einzelne Untersuchung dann ohne Einbußen an diagnostischer Qualität weniger KM verabreicht werden könnten. Auch bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz würde das die Sicherheit bei der KM-Gabe möglicherweise erhöhen.

In den letzten Jahren wurden zusätzlich zu den weithin etablierten MRT-Geräten mit 1,5 oder 3T MRT-Scanner mit sehr hoher (7T) und sehr niedriger Feldstärke (0,55T) auf den Markt gebracht. Bei den neuen Feldstärken zeigen die bislang verwendeten Kontrastmittel eine veränderte Performance (48, 49). Um das Potential der neuen Scanner-Typen voll ausschöpfen zu können, wäre die Entwicklung von Kontrastmitteln, die auf diese Feldstärken optimiert sind, möglicherweise sinnvoll.

#### Anforderung an die Testung neuer Kontrastmittel

- Neue, unspezifische, extrazelluläre MR-Kontrastmittel sollten im Idealfall für ein breites Anwendungsspektrum getestet werden. Dazu sollte der diagnostische Zugewinn neuer Substanzen im gesamten Körper insbesondere im Gehirn/Spinalkanal, im Abdomen (Leber, Darm, Pankreas, Ovarien, Prostata), in der Mamma und im muskuloskelettalen System evaluiert werden.
- Eine Kontrolle gegenüber einem Placebo ist nicht notwendig. In zahllosen Studien ist bereits gezeigt, dass die nichtspezifischen, extrazellulären MR-Kontrastmittel einen erheblichen diagnostischen Zugewinn gegenüber der nativen MRT aufweisen. Dies muss mit einer neuen Substanz aus dieser Gruppe nicht erneut nachgewiesen werden.

- Umso wichtiger ist es ein potentiell neues Kontrastmittel gegen die bereits etablierten KM dieser Gruppe zu testen. Da die Relaxivitätsunterschiede der heute zugelassenen Kontrastmittel in der klinischen Routine nur sehr geringe Relevanz haben, ist dabei von untergeordneter Bedeutung, gegen welches Kontrastmittel getestet wird.
- Studien mit dem Ziel, ein neues unspezifisches MR-Kontrastmittel auch für Kinder zuzulassen, wären sehr wünschenswert. Auch für pädiatrische MRT-Untersuchungen sind die KM vielfach unverzichtbar. Gerade in diesem Kollektiv wären Substanzen mit hoher Relaxivität die Voraussetzung, die KM-Menge zu reduzieren und die Lebenszeitdosis zu minimieren.

## Literatur

1. Lohrke J, Frenzel T, Endrikat J, Alves FC, Grist TM, Law M, Lee JM, Leiner T, Li KC, Nikolaou K, Prince MR, Schild HH, Weinreb JC, Yoshikawa K, Pietsch H. Adv Ther. 25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives. 2016 Jan;33(1):1-28.
2. Feng Z, Zhao H, Guan S, Wang W, Rong P. Diagnostic performance of MRI using extracellular contrast agents versus gadoxetic acid for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Liver Int. 2021 May;41(5):1117-1128.
3. Golec W, Jakimów-Kostrzewa A, Mruk B, Józwiak S. Role of gadolinium-based contrast agents in neurological disorders. Neurol Neurochir Pol. 2020;54(5):399-409.
4. Pietsch H. Current and Future MR Contrast Agents: Seeking a Better Chemical Stability and Relaxivity for Optimal Safety and Efficacy. Invest Radiol. 2020 Sep;55(9):589-591.
5. Weinmann HJ, Ebert W, Misselwitz B, Schmitt-Willich H. Tissue specific MR contrast agents. Eur J Radiol 2003;46:33-44.
6. Artemov D. Molecular magnetic resonance imaging with targeted contrast agents. J Cell Biochem 2003;90:518e24.
7. Van Beers BE, Gallez B, Pringot J. Contrast-enhanced MR imaging of the liver. Radiology 1997;203:297-306.
8. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. Invest Radiol. 2005 Nov;40(11):715-24.
9. Schoerner W, Kazner E, Laniado M, Sprung C, Felix R. Magnetic resonance tomography (MRT) of intracranial tumours: initial experience with the use of the contrast medium gadolinium-DTPA. Neurosurg Rev. 1984;7(4):303-12.
10. Claussen C, Laniado M, Schoerner W, et al. Gadolinium-DTPA in MR imaging of glioblastomas and intracranial metastases. Am J Neuroradiol. 1985;6(5):669-74.
11. Anzalone N, Gerevini S, Scotti R, Vezzulli P, Picozzi P. Detection of cerebral metastases on magnetic resonance imaging: intraindividual comparison of gadobutrol with gadopentetate dimeglumine. Acta Radiol. 2009;50(8):933-40.
12. Koenig M, Schulte-Altedorneburg G, Piontek M, et al. Intra-individual, randomized comparison of the MRI contrast agents gadobutrol versus gadoteridol in patients with primary and secondary brain tumours, evaluated in a blinded read. Eur Radiol. 2013;23(12):3287-95.
13. Essig M, Nguyen TB, Shiroishi MS, et al. Perfusion MRI: the five most frequently asked clinical questions. AJR Am J Roentgenol. 2013;201(3): W495-510.
14. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69(2):292-302.
15. Golec W, Jakimów-Kostrzewa A, Mruk B, Józwiak S. Role of gadolinium-based contrast agents in neurological disorders. Neurol Neurochir Pol. 2020;54(5):399-409.

16. Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, et al. Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches. *Radiology*. 1995;197(3):785–92.
17. Leiner T. Magnetic resonance angiography of abdominal and lower extremity vasculature. *Top Magn Reson Imaging*. 2005;16(1):21–66.
18. Olin JW, Kaufman JA, Bluemke DA, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group IV: imaging. *Circulation*. 2004;109(21):2626–33.
19. Knopp MV, Giesel FL, Marcos H, von Tengg-Kobligh H, Choyke P. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology. *Top Magn Reson Imaging*. 2001;12(4):301–8.
20. Kang SK, Chandarana H. Contemporary imaging of the renal mass. *Urol Clin N Am*. 2012;39(2):161–70. 145.
21. Pazahr S, Boss A, Rossi C. Clinical functional MRI of the kidneys. *Curr Radiol Rep*. 2013;1(2):115–25.
22. Grand DJ, Beland M, Harris A. Magnetic resonance enterography. *Radiol Clin N Am*. 2013;51(1):99–112.
23. Carter JS, Koopmeiners JS, Kuehn-Hajder JE, et al. Quantitative multiparametric MRI of ovarian cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(6):1501–90.
24. Borren A, Groenendaal G, Moman MR, et al. Accurate prostate tumour detection with multiparametric magnetic resonance imaging: Dependence on histological properties. *Acta Oncol*. 2014;53(1):88–95.
25. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, Collaco-Moraes Y, Ward K, Hindley RG, Freeman A, Kirkham AP, Oldroyd R, Parker C, Emberton M; PROMIS study group. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017 Feb 25;389(10071):815–822.
26. Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Wu KC, Lima JAC. Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance imaging in predicting improvement of regional myocardial function in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106(9):1083–9.
27. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445–53.
28. Nagel E, Klein C, Paetsch I, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(4):432–7.
29. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*. 2007;370(9586):485–92.
30. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1295–303.
31. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296–316.
32. Cheng SG. Musculoskeletal MRI: contrast and non-contrast applications. *Appl Radiol*. 2002;31(6):81–6.
33. Steinbach LS, Palmer WE, Schweitzer ME. Special focus session. MR arthrography. *Radiographics*. 2002;22(5):1223–46.
34. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5):363–71. 44.
35. Forsting M, Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol—a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: review of 14,299 patients from observational trials. *Eur J Radiol*. 2010;74(3):e186–92.
36. Bäuerle T, Saake M, Uder M. Gadolinium-based contrast agents: What we learned from acute adverse events, nephrogenic systemic fibrosis and brain retention. *Rofo*. 2021 Sep;193(9):1010–1018.
37. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z et al. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Radiology* 2018; 286: 471–482.
38. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and

- nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(4):1104–8.
39. Thomsen H, Morcos S, Almeida T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013;23(2):307–18.
  40. Pietsch H, Lengsfeld P, Jost G, Frenzel T, Hutter J, Sieber MA. Long-term retention of gadolinium in the skin of rodents following the administration of gadolinium-based contrast agents. *Eur Radiol*. 2009;19(6):1417–24.
  41. European Medicines Agency. European Medicines Agency makes recommendations to minimise risk of nephrogenic systemic fibrosis with gadolinium-containing contrast agents. EMEA press office. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000408.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
  42. Attari H, Cao Y, Elmholt TR et al. A Systematic Review of 639 Patients with Biopsy-confirmed Nephrogenic Systemic Fibrosis. *Radiology* 2019; 292: 376–386.
  43. Davenport MS. Virtual Elimination of Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Medical Success Story with a Small Asterisk. *Radiology* 2019; 292: 387–389.
  44. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology* 2015; 275: 783–791.
  45. Kanda T, Matsuda M, Oba H et al. Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015; 277: 924–925.
  46. Saake M, Schmidle A, Kopp M et al. MRI Brain Signal Intensity and Relaxation Times in Individuals with Prior Exposure to Gadobutrol. *Radiology* 2019; 290: 659–668.
  47. Layne KA, Wood DM, Dargan PI. Gadolinium-based contrast agents – what is the evidence for 'gadolinium deposition disease' and the use of chelation therapy? *Clin Toxicol (Phila)* 2020.
  48. Helm L. Optimization of gadolinium-based MRI contrast agents for high magnetic-field applications. *Future Med Chem*. 2010 Mar;2(3):385-96.
  49. Wang J, Jia Y, Wang Q, Liang Z, Han G, Wang Z, Lee J, Zhao M, Li F, Bai R, Ling D. An Ultrahigh-Field- Tailored T1-, T2 Dual-Mode MRI Contrast Agent for High-Performance Vascular Imaging. *Adv Mater*. 2021 Jan;33(2):e2004917.