



April 1, 2020

Michael Layton, Director
Division of Materials, Safety, Security, State and Tribal Programs
Office of Nuclear Material Safety and Safeguards
Nuclear Regulatory Commission

Dear Michael,

I am writing you to ask the Nuclear Regulatory Commission (NRC) to reject the March 30, 2020 Advisory Committee on the Medical Use of Isotopes (ACMUI) recommendation that patient intervention be interpreted to include extravasations of nuclear medicine injections. I am making this request because the evidence does not indicate that patients are the cause of extravasations; instead, the evidence is clear that extravasations are associated with technologists' training, tools, and technique.

In their March 30, 2020 presentation, the ACMUI subcommittee recommends that extravasations should be exempted from reporting (in all but the most extreme case) because extravasations should be interpreted as patient intervention. Patient intervention, as defined in CFR Part 35, include "actions by the patient or human research subject, whether intentional or unintentional, such as dislodging or removing treatment devices or prematurely terminating the administration." The subcommittee proposed an expansive interpretation of "patient intervention" to include "unintentional" or 'involuntary' actions resulting from the anatomical or physiological conditions of the patients, such as extravasations....", and recommended that "medical events resulting from patient intervention should not need to be reported as it would potentially infringe on the practice of medicine, and it will not help prevent such events in the future." This recommendation, like the September 2019 extravasation recommendation, is unsupported by available evidence and appears as an attempt to minimize reporting.

The ACMUI recommendation is flawed in many respects.

1. Peer-reviewed evidence does not support the subcommittee's conclusion that patients cause extravasations.
 - The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Journal of Nuclear Medicine Technology (the SNMMI journal for nuclear medicine quality) published a study in June 2019. The primary conclusion of this paper - Quality Improvement Initiatives to Assess and Improve Positron Emission Tomography/Computed Tomography Injection Infiltration Rates in Multiple Centers - was that infiltration rates significantly



- varied by centers and technologists. The paper did not conclude that intentional or unintentional actions taken by the patient caused extravasations.
- The results of this quality improvement project were also discussed in two oral presentations at the 2018 SNMMI Annual Meeting. These were identified as two of the 12 most significant presentations from the hundreds that were presented that year.
 - The project studied many factors which might be associated with infiltrations. It also looked at whether, by adjusting these factors, rates of infiltration might be improved.
 - Technologist choice of injection site (hand vs. antecubital fossa for example), flush volume, and patient weight were associative factors.
 - Centers improved their infiltration rates ($p < 0.0001$) by adjusting technologist technique, while each center's patient population remained consistent.
 - The results from this paper directly refute the subcommittee's "passive patient intervention" assertion that extravasations result from unanticipated events that occurred due to patients' anatomical or physiological conditions during properly performed clinical procedures. Technique, not patient intervention, causes extravasations.
- In a presentation at the American Society of Clinical Oncology Quality Care Symposium, a PET/CT center shared that by adding an autoinjector, evaluating the physical set-up of their injection room, and by retraining their technologists they reduced their extravasation rate from 13.3% to 2.9%. Again, the results from this paper directly refute the subcommittee assertion. Patient intervention was not causing the center's high extravasation rates.
2. In a mobile PET/CT center, technologists reduced their extravasation rate from 15.7% to 6% by repositioning the uptake chair, switching from butterfly to angiocatheter IV access, slowing and standardizing their flush process, and retraining on access technique. The center's operations were later outsourced to another company, who brought in new technologists. The extravasation rate immediately jumped to 19%. Two examples from this center directly refute the subcommittee assertion and show no evidence that extravasations should be classified as passive patient intervention.
 3. In 2008 and 2009 the ACMUI met to discuss extravasations. From a review of the analysis of the meeting transcripts (see attached), previous ACMUI members clearly stated that technologists' training/experience, tools, and technique were the primary causes of extravasations.
 4. The subcommittee position that reporting patient specific events would potentially infringe on the practice of medicine is also in conflict with NRC's Medical Use Policy Statement (2000). While the Medical Use Policy states that the NRC will generally not "intrude into medical judgments affecting patients," the NRC nevertheless has an obligation to use its regulatory authority where "necessary to provide for the radiation



safety of workers and the general public.” NRC’s responsibility to provide for radiation safety of patients supersedes medical judgments that could lead to extravasations during the administration of radiopharmaceuticals.

During the comment section of the March 30 presentation, Dr. Jadvar cited an article, Consequences of radiopharmaceutical extravasations and therapeutic interventions: a systematic review. While Dr. Jadvar may have been attempting to suggest that diagnostic extravasations may not always harm patients, the article does not address causes of extravasations. Additionally, Dr. Jadvar did not discuss a major point the authors were trying to make regarding diagnostic extravasations. The authors state that only 3,016 cases of diagnostic extravasations were reported in the literature and of those, only three patients had dosimetry and follow-up. Each of the three resulted in extremely high radiation dose to tissue and deterministic harm. The authors assert that a “lack of clinical follow-up after diagnostic nuclear medicine scans, but also a conservative attitude towards reporting and publishing of complications may have possibly lead [sic] to underreporting of skin lesions.” While the article does not provide information to support the subcommittee’s position on passive patient intervention, the authors conclude that diagnostic radiopharmaceutical extravasations are common and can result in soft tissue lesions. Furthermore, they advise clinicians to attempt to mitigate extravasations and to follow patients. The authors also state that therapeutic radiopharmaceutical extravasations can “lead to severe soft tissue lesions” and advises readers to attempt dispersive intervention, to perform dosimetry, and to follow patients. This paper recognizes the potential patient harm that can result from extravasations and details techniques to mitigate and minimize the incidence of extravasation. In no way does this paper support policy changes intended to avoid reporting of extravasations.

NRC has previously received communication regarding the Australian requirement to report significant extravasations. I have also attached a peer-reviewed article from France. Based on our translation of this document, the authors identify factors that lead to extravasation and the steps required to mitigate and address these misadministrations. These steps include notifying and following patients and reporting the extravasation to regulatory authorities.

Finally, the work produced by the patient intervention and extravasations subcommittees appears intended to hide the extravasation issue from NRC, OAS, patients, and their treating physicians. Not all extravasations need to be reported, however, a significant extravasation during a radiopharmaceutical administration is exactly the type of patient safety issue that NRC is mandated to address. Patients need to know when they have been unintentionally exposed to high doses of radiation. Their physicians need to know; so does the NRC. The evidence is clear that centers can learn from quality improvement processes and reduce the frequency of these patient safety issues. Based on the Medical Use Policy, NRC should want to know which licensees are unnecessarily exposing patients to high tissue doses during the administration of radiopharmaceuticals and should reject the ACMUI recommendations that attempt to conceal this information.



LUCERNO DYNAMICS, LLC

140 Towerview Court
Cary, NC 27513
919-371-6800

Sincerely,

DocuSigned by:

Ron Lattanze

0C2FCDBE78A7435...

Ron Lattanze
Chief Executive Officer

Enclosures

1. Review of 2008 and 2009 ACMUI Transcripts for Contributing Factors to Infiltrations
2. Extravasation des médicaments radiopharmaceutiques: mesures préventives et prise en charge recommandées par la SoFRa (Société française de radiopharmacie)

cc:

Chris Einberg
Lisa Dimmick
Said Daibes
Kellee Jamerson
Donna-Beth Howe
Esther Houseman
David Crowley
Matt Dennis



Review of 2008 and 2009 ACMUI Transcripts for Contributing Factors to Infiltrations

Purpose: Analyze the ACMUI transcripts from the 12/18/2008 teleconference and 5/8/2009 meeting specifically looking for mention of contributing factors to infiltration. Note any mention of patient intervention and patient physiology.

Conclusion: There is no mention of patient physiology or patient intervention being a contributing factor to infiltration. Contributing factors cited:

1. young technologist staff
2. needle flips in and out of a vein
3. careful administration by experienced personnel
4. level of care when establishing IV lines
5. quality of the IV
6. straight stick vs IV
7. perforate the far side of a vein
8. volume of saline used to ensure patency
9. butterfly vs angiocath

Note: One person mentioned that butterflies can infiltrate easily “particularly when there is arm movement by the patient.” However, by switching to IV access rather than having a metal needle in the vein, this issue is resolved.

12/18/2008 Teleconference

- 1) Vetter: referenced the Castronovo paper showing that thallium infiltrations could produce skin doses of 4.17 Sv to 4.63 Sv.
- 2) Vetter: “So the doses from infiltration are potentially significant. In fact, they are quite a bit higher than that particular PET issue that she [Flannery] outlined.”
- 3) Eggli: “There are -- **infiltrations just always occur**. If they were to become medical events, the NRC would be flooded with more medical events than it could manage.”
- 4) Lieto: “I don't think extravasation is a frequent occurrence in nuclear medicine. Otherwise, you'd have patients being repeated beaucoup times, and it is a very uncommon occurrence.”
- 5) Eggli: “I think that complete infiltrations are not as common, although I see them with some regularity, **particularly if you have a very young technologist staff**. However, partial infiltrations, **as a needle flips in and out of a vein**, are really quite common....”
- 6) Malmud: “I have not had experience with an infiltration of a therapeutic dose. I have been fortunate in my practice in that the therapeutic doses that we have used have been **carefully administered by experienced personnel**, and, therefore, the therapeutic doses have not infiltrated. Having said that, I would also comment that Dr. Eggli's observation is a valid one with regard to diagnostic doses, and they not infrequently partially infiltrate.”



- 7) Eggli: "But we really take a **whole different level of care in establishing our IV lines** on therapeutic data (sic) emitters than you do typically on routine diagnostic studies. And I would think that you will find that the incidence of infiltration of therapeutic beta emitters or other -- or alpha emitters, when they become used, is going to be -- that I think is going to be **fairly uncommon because of the quality of the IV** that we establish to do that. When you inject a **diagnostic radiopharmaceutical, they are often simply done with a straight stick of a needle. And you can perforate the far side of a vein or partially perforate the far side of the vein.** If you get a good IV running and you run in 4- or 500 ccs of fluid prior to the administration of your therapeutic dose, I think the **chances that you have a malfunctioning IV** are likely to be detected before you administer a therapy dose. And we typically **put in a fairly large volume of non-radioactive fluid** through an IV where we plan to give a therapy, just to make sure that it really is where we -- a good IV, and that we are not putting anything into the tissues. You can put 10 or 20 ccs of fluid into the tissue and not notice it. It is much harder to put 4- or 500 ccs into the tissue and not notice it.
- 8) Vetter: "As Dr. Eggli mentioned, during infusion it is very carefully -- **the IVs are very carefully administered, and then a considerable amount of saline is used to make sure you have a patent IV.** And some medical centers, even during the administration of the therapeutic radiopharmaceutical, will **periodically interrupt the administration and administer some saline to make sure that the line continues to remain free.** So it is really two different -- totally different types of injection or administration.
- 9) Malmud: "It is the practice in administering therapeutic radiopharmaceuticals to **first establish an intravenous line, and to make certain of its patency.** And that differs from the injection of a diagnostic radiopharmaceutical, which is, as correctly described, an intravenous injection without the prior establishment -- most often **without the prior establishment of an intravenous line.**
- 10) Flannery from NRC regarding the Boston VA case: "And in this particular case, this F-18 was handled the same way. It was described at a 10 mL flush, and a 100 mL infusion was done prior to the injection. So I understand that even when you have a line set up like that, to prevent it from happening, realize that it is incredibly rare, but as in this case there is that potential."
- 11) Eggli: "Even though it was given through an IV line, and we give all of our PET doses through an IV line, **there are IV lines and there are IV lines, and there are levels of care taken in establishment of the IV** line that I, again, think are really quite different in therapeutic and diagnostic. **The quality of the needle catheter used, a butterfly versus an angiocath or some other form of internal catheter makes a great deal of difference in the quality of the line and the likelihood of an infiltration.** So, again, I think that the likelihood in a therapeutic infusion is really very small. However, we are infusing currently often beta emitters, and I am less concerned with gamma emitters than I am with the local radiation with beta emitters. And if we infuse and infiltrate a beta emitter in large quantities, it is conceivable we could see tissue damage. I am not as -- I am not opposed to making a therapeutic infiltration of medical event, but I think it probably requires some more



discussion about things I am probably not thinking about. But, again, I think it will be uncommon. And, again, let me say that not all IV lines are the same.

- 12) Malmud: "I think the point that was made about **a butterfly versus an intravascular catheter is relevant, because butterflies can infiltrate easily**, particularly when there is arm movement by the patient. And whereas intra-caths, once established, of one type or another, generally are less likely to perforate the vessel.

5/8/2009 Meeting

- 1) Flannery from NRC: "So this supplementary information doesn't provide a distinction between diagnostic and therapeutic administrations. This language is also almost 30 years old. I think IV administrations of therapeutic radiopharmaceuticals are more common now than they were back then, and also now NRC has regulatory authority over NARM, which with its higher energies if infiltrated, it will result in a higher dose to the surrounding tissues than, say, something like technetium 99m."
- 2) Egli: "We certainly - **the vascular access we obtain for a therapeutic administration gets a whole different level of scrutiny than the vascular access we obtain for a diagnostic administration**. I will not push a radioactive treatment dose forward **if I cannot draw blood back from the line**. Now, that doesn't give you 100 percent assurance depending on how you catheterize the vein. **A stainless-steel needle can give you a blood return, but you have to tip the needle out. But however, we almost never used butterflies anymore for treatment, and we use plastic catheters which are far less likely to produce a blood return with a partial extravazation**. So our efforts at **making sure we really have a good line before we push** a therapeutic agent into a vein is a **whole different level of assurance** when we administer a diagnostic pharmaceutical for the very reason that you mention here, that the potential tissue consequences are very different."
- 3) Malmud: "I'm old enough to remember the earliest days of chemotherapy when the infiltration of a chemotherapeutic agent intravenously, nonradioactive, would result in tissue damage. And at that time the hospital that I was training in **hired a nurse whose sole responsibility was the injection - preparation and injection of the chemotherapeutic agents so that they wouldn't be in the hands of everyone else who was doing IVs**. But I'm not aware of anything that has occurred as yet with a radiopharmaceutical."
- 4) Suleiman: "Something like this should be reported to FDA under their adverse event or severe adverse event reporting system. If it's a pharmaceutical that causes some severe problems, it would get - it should get reported. It could be that there is misinformation on the labeling in terms of how it's used. It could be the medical device through which it is being administered."

Sources:

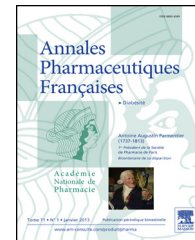
12/18/2008 Teleconference Transcript: <https://www.nrc.gov/docs/ML0903/ML090340745.pdf>

5/8/2009 Meeting Transcript: <https://www.nrc.gov/docs/ML0920/ML092090025.pdf>



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Extravasation des médicaments radiopharmaceutiques : mesures préventives et prise en charge recommandées par la SoFRa (Société française de radiopharmacie)

Extravasation of radiopharmaceuticals: Preventive measures and management recommended by SoFRa (Société Française de Radiopharmacie)

E. Barré^a, M.-L. Nguyen^b, D. Bruel^c, C. Fournel^d,
 B. Hosten^a, S. Lao^e, L. Vercellino^f, N. Rizzo-Padoin^{a,*}

^a Unité radiopharmacie, service de pharmacie, CHU Saint-Louis, AP–HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

^b Unité radiopharmacie, service de pharmacie, GHI Le Raincy-Montfermeil, 10, rue du Général-Leclerc, 93370 Montfermeil, France

^c Unité radiopharmacie, service de pharmacie, centre hospitalier Le Mans, 194, avenue Rubillard, 72037 Le Mans cedex 9, France

^d Unité radiopharmacie, service de pharmacie, centre hospitalier de Troyes, 101, avenue Anatole-France, 10003 Troyes cedex, France

^e Unité radiopharmacie, service de pharmacie, hôpital Sainte-Musse – CHITS, 54, rue Henri-Sainte-Claire-Deville, 83056 Toulon, France

^f Service de médecine nucléaire, CHU Saint-Louis, AP–HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

Reçu le 16 avril 2013 ; accepté le 11 mai 2013

Disponible sur Internet le 14 juin 2013

MOTS CLÉS

Extravasation ;
 Effets indésirables ;
 Médicament radio-
 pharmaceutique ;
 Brûlures radiologiques ;

Résumé L'extravasation des médicaments radiopharmaceutiques est peu fréquente mais peut avoir des conséquences graves. Aucune recommandation spécifique n'étant proposée à ce jour, notre groupe de travail, créé au sein de la Société française de radiopharmacie s'est fixé pour objectif de déterminer des mesures préventives et d'établir une marche à suivre pragmatique lors d'extravasation de ce type de médicament. Les mesures préventives définies sont de savoir reconnaître les symptômes (érythème, décoloration veineuse, gonflement), de connaître les facteurs de risques (qui sont liés au médicament radiopharmaceutique, au patient, au site

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nathalie.rizzo@sls.aphp.fr (N. Rizzo-Padoin).

Recommandations ; Prise en charge

d'injection, à la technique d'injection) et leur gravité (de l'érythème à la nécrose cutanée, selon le radionucléide) et de savoir comment l'éviter (formation et sensibilisation du personnel, choix du site d'injection, test de la voie d'abord, pose d'un cathéter pour l'administration de médicaments radiopharmaceutiques à visée thérapeutique). La prise en charge doit être immédiate. Elle peut être facilitée par la mise en place d'un kit d'urgence spécifique. Les mesures générales préconisées sont l'arrêt immédiat de l'injection, l'aspiration du liquide extravasé, la délimitation de la zone extravasée avec un stylo indélébile, l'information du médecin. Des mesures spécifiques tenant compte de la radiotoxicité du radionucléide et du type de médicament radiopharmaceutique ont été également établies. Le patient doit être informé par le médecin des risques et modalités de prise en charge. La traçabilité de l'incident doit être rigoureusement assurée. Une réflexion multidisciplinaire est indispensable pour prendre en charge les extravasations le plus précocement et le plus efficacement possible.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Extravasation;
Adverse drug event;
Radiopharmaceutical;
Skin radiation injury;
Guidelines;
Management

Summary Radiopharmaceuticals extravasation is rare but may have serious clinical issues. Because no specific recommendations are being proposed to date, the goals of our working group created within the French Society of Radiopharmacy are to determine preventive measures and to establish a pragmatic management of extravasation of these drugs. Our preventive measures are to recognize the symptoms (erythema, venous discoloration, swelling), to know the risk factors (which are related to radiopharmaceutical, patient, site of injection, injection technique) and severity (from erythema to skin necrosis, depending on the radionuclide) and how to avoid them (training and awareness of staff, choice of injection site, route of drug administration test, use of a catheter for administration of therapeutic radiopharmaceuticals). Management should be immediate. It can be facilitated by a specific emergency kit. General measures recommended are the immediate cessation of injection, aspiration of fluid extravasation, delimitation of the extravasated area with an indelible pen, informing the doctor. Specific measures taking into account the radiotoxicity of the radionuclide and the type of radiopharmaceutical were also established. The patient should be informed by the doctor about the risks and how to take care of. Traceability of the incident must be ensured. A multidisciplinary reflexion is essential to manage the extravasation as early and effectively as possible.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'extravasation est un effet indésirable qui mérite une attention particulière de la part des professionnels de santé impliqués dans l'administration de médicaments par voie intraveineuse, dont les médicaments radiopharmaceutiques (MRP).

En oncologie, on estime qu'elle représente 0,5 à 6,0% des événements indésirables associés au traitement [1]. En médecine nucléaire, ces événements sont peu fréquents mais peuvent avoir des conséquences graves, surtout pour les MRP à visée thérapeutique, et un délai d'apparition de quelques jours à plusieurs semaines.

La documentation scientifique concernant l'extravasation des MRP et sa prise en charge est très limitée. Il n'y a actuellement aucune recommandation clairement établie. Aussi, un groupe de travail a été créé au sein de la Société française de radiopharmacie (SoFRa) afin de mener une réflexion et d'élaborer une marche à suivre pragmatique lors d'extravasation de ce type de médicament.

Après avoir défini l'extravasation et ses conséquences, cet article a pour but de proposer des mesures préventives et la conduite à tenir en cas d'extravasation de MRP.

Définition de l'extravasation et ses conséquences

Définition

Il n'existe pas de définition précise concernant l'extravasation d'un médicament radiopharmaceutique. Une extravasation peut théoriquement survenir lors de l'administration par voie intraveineuse de n'importe quel médicament.

Elle consiste en un processus de passage du médicament en question du compartiment intravasculaire (la veine) dans les tissus environnants, voire vers des tissus plus éloignés du point d'injection [2].

Plus globalement, le terme extravasation désigne à la fois le passage du médicament injecté de la veine aux tissus environnants et les conséquences en termes de lésions causées par ce passage tissulaire du médicament [3].

Ainsi, seuls les médicaments pouvant entraîner des lésions tissulaires en cas de contact peuvent engendrer une extravasation. Les principaux médicaments concernés sont les médicaments anticancéreux, les produits de contraste et les solutés hypertoniques et, dans une moindre mesure, les

Tableau 1 Niveau de radiotoxicité des principaux radionucléides.
Radiotoxicity of the main radionuclides.

Radionucléide	Type de rayonnements émis (majoritaire)	Niveau de radiotoxicité	Utilisation
^{99m} Tc	γ	Faible	Diagnostic
¹²³ I	γ	Faible	Diagnostic
⁵¹ Cr	γ	Faible	Diagnostic
⁶⁷ Ga	γ	Modérée	Diagnostic
¹¹¹ In	γ	Modérée	Diagnostic
¹⁸ F	β+	Modérée	Diagnostic
¹²⁵ I	γ	Modérée	Diagnostic
²⁰¹ Tl	γ	Modérée	Diagnostic
⁶⁸ Ga	β+	Forte	Diagnostic
¹³¹ I	β−/γ	Modérée	Diagnostic/Thérapie
¹⁶⁹ Er	β−/γ	Faible	Thérapie
¹⁸⁶ Re	β−/γ	Modérée	Thérapie
⁸⁹ Sr	β−	Modérée	Thérapie
¹⁵³ Sm	β−/γ	Modérée	Thérapie
⁹⁰ Y	β−	Forte	Thérapie
²²³ Ra	α	Forte	Thérapie

médicaments radiopharmaceutiques car ils peuvent engendrer des lésions tissulaires.

Les médicaments sont classiquement regroupés en trois grandes catégories selon le type de réaction qu'ils induisent en cas d'extravasation et l'intensité des dommages tissulaires engendrés [4] :

- les agents irritants, qui peuvent provoquer des douleurs et/ou des inflammations au point d'injection et au-delà. Certains sont susceptibles d'induire une ulcération si une quantité importante du médicament s'est répandue dans le tissu ;
- les agents non vésicants, qui ne provoquent pas de nécrose ou d'ulcération ;
- les agents vésicants, qui peuvent entraîner des ulcérations, voire des nécroses tissulaires.

Les MRP à visée thérapeutique peuvent donc être considérés comme des agents vésicants, tandis que ceux à visée diagnostique seront considérés comme irritants, en fonction du niveau de radiotoxicité des radionucléides (RN) qu'ils contiennent (Tableau 1) [5].

Conséquences

L'extravasation de MRP a le plus souvent pour conséquence une modification de sa biodistribution et donc un risque important de mauvaise interprétation de l'examen scintigraphique.

Des erreurs sur le diagnostic avec des conséquences potentiellement graves ont été rapportées dans plusieurs cas cliniques suite à l'extravasation de MRP. Une étude a notamment montré une accumulation axillaire de [¹⁸F]-FDG causée par une extravasation de ce traceur et responsable d'un faux positif lors d'une suspicion de rechute d'un lymphome non hodgkinien [6]. De même, une extravasation de [¹⁸F]-FDG ayant conduit à sa fixation dans les ganglions axillaires dans le cadre de l'évaluation post-thérapeutique d'un

lymphome lymphoblastique a été décrite chez un patient. Ces images faussement positives des ganglions au [¹⁸F]-FDG auraient pu conduire à une mauvaise évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie utilisée [7]. Une fixation du [¹⁸F]-FDG au niveau de son point d'injection (la fosse antécubitale) qui aurait induit une stadification IV plutôt que IIIa d'un cancer pulmonaire non à petites cellules a été également rapportée [8].

L'autre conséquence est une irradiation pouvant être très supérieure à la normale des tissus environnant le point d'injection [9].

Ce risque d'irradiation dépend du type de rayonnements émis par le RN, de son énergie et de sa période radioactive.

Pour que des lésions tissulaires apparaissent, la dose d'irradiation doit entraîner des dommages cellulaires suffisamment importants. Ces dommages dépendent de l'intensité de l'irradiation qui elle-même est difficile à prévoir [10,11]. Pour exemple, les conséquences de brûlures radiques localisées en fonction de la dose d'irradiation sont données dans le Tableau 2 [11].

Plusieurs effets tissulaires résultant d'une extravasation d'un MRP ont été rapportés. Quel que soit le type de MRP, ceux à visée diagnostique [12,13] ou ceux à visée thérapeutique [14–16], le symptôme qui apparaît systématiquement lors d'une extravasation est l'érythème. Sa survenue peut être rapide : de quelques dizaines de minutes avec une décoloration violet/noir lors d'une extravasation de [^{99m}Tc]-pertechnétate [13] à plusieurs jours après l'injection. En effet, il a été rapporté un érythème apparu une semaine après une extravasation d' [⁹⁰Y]-ibritumomab tiuxétan et qui s'est étendu pendant quatre semaines [15]. De même, Breen et al. [12] ont décrit la survenue d'un érythème au niveau du site d'injection 20 jours après l'injection de [¹³¹I]-iodocholestérol tandis qu'il a surgit un mois après chez un autre patient ayant reçu une injection de [¹³¹I]-méta-iodobenzylguanidine et a persisté pendant plusieurs semaines [16]. Lors de ces extravasations, aucun signe

Tableau 2 Conséquences de brûlures radiques localisées en fonction de la dose d'irradiation.*Radiation burns impacts according to the irradiation dose.*

Dommages engendrés	Délai d'apparition (jours)	Dose d'irradiation (Gy)
Épilation, alopecie	17–21	3
Érythème	17–21	4–8
Desquamation sèche	17–28	8–15
Desquamation humide (petite phlyctène)	17–45	15–20
Desquamation humide (large phlyctène)	17–45	20–25
Nécrose	Plusieurs mois	> 25

évident, symptôme d'infiltration ou brûlure, n'était apparu au moment de l'injection.

Dans certains cas, un prurit peut également être associé à l'érythème nécessitant parfois l'application de corticoïde [16].

Un gonflement au site d'injection a été rapporté juste après l'enlèvement du cathéter [16], ou encore une semaine après une extravasation [15].

L'évolution clinique est différente selon les cas d'extravasation rapportés. Elle va de la résolution spontanée dans les 15 jours suivant l'injection [13] à une lésion rouge plus ou moins douloureuse s'asséchant et entraînant une desquamation [15,16] ou laissant une zone dénudée avec un exsudat séreux [14].

Mesures préventives

Comment reconnaître

Dans la plupart des cas, le premier signe d'extravasation est une sensation de brûlure ou de douleur autour du point d'injection. Dans le cas d'extravasation de MRP, cette sensation de brûlure est rarement décrite [12,13,15,16].

Des symptômes tels qu'un érythème, une décoloration veineuse ou un gonflement peuvent être observés. L'absence de retour veineux, la résistance à l'injection ou la diminution du débit de l'injection doivent également alerter l'opérateur [9].

Facteurs de risques et gravité

Parmi les mesures préventives de l'extravasation, il est important d'identifier les facteurs de risques à prendre en compte avant toute administration de MRP et de connaître la gravité qui peut en résulter.

Ces facteurs de risques peuvent être les suivants.

Facteurs liés au médicament radiopharmaceutique

Comme exposé précédemment, les conséquences en termes de lésions tissulaires seront plus graves dans le cas de MRP à usage thérapeutique et l'irradiation locale sera d'autant plus importante que les rayonnements émis par le RN en cause présentent une forte intensité sur un très faible parcours (cas des émetteurs alpha et bêta moins).

Facteurs liés au patient

Une attention particulière doit être portée chez les patients aux âges extrêmes de la vie. De même, les patients présentant des troubles de la vascularisation artérielle, du drainage veineux ou lymphatique ou des troubles trophiques seront plus à risques.

Facteurs lié au site d'injection

Lorsque l'injection doit se faire au niveau d'un site de faible abondance de tissu sous-cutané (dos de la main, poignet, cheville...), une surveillance renforcée est nécessaire.

Facteurs lié à la technique d'injection

Le risque de survenue d'une extravasation peut être plus élevé lors de l'utilisation d'une aiguille plutôt que d'un cathéter ou lors de l'utilisation d'injecteur automatique.

Comment éviter – prévention

Le personnel chargé de l'injection doit être formé et expérimenté.

Le site d'injection doit être choisi avec précaution, en considérant l'état du système veineux (pathologies vasculaires, veines fragiles) [9]. L'injection se fait préférentiellement dans une veine périphérique de diamètre suffisant, entre le poignet et la fosse antécubitale, en évitant la proximité des articulations et des tendons [14].

Si besoin, un cathéter court est posé afin de sécuriser la voie d'abord. En raison des conséquences plus graves en cas d'extravasation de MRP à visée thérapeutique, leur administration requiert systématiquement la pose d'un cathéter [9].

La voie d'abord doit être testée soit en vérifiant le retour veineux, soit à l'aide d'une solution saline [14]. L'injection préalable d'une solution [^{99m}Tc]-technétée, et sa détection à l'aide d'une sonde gamma, a été proposée par Bonta et al. [16].

Le matériel de protection de la seringue doit être adapté à l'injection, il doit permettre une inclinaison suffisante de la seringue et une bonne visibilité du retour veineux.

Enfin, la détection précoce de l'extravasation fait partie des mesures préventives. Deux éléments sont à prendre en compte : la plainte du patient et la surveillance du site d'injection, en particulier ceux qui ne peuvent pas exprimer de plainte (comme les jeunes enfants). L'apparition des signes décrits plus haut doit orienter vers une extravasation [9].

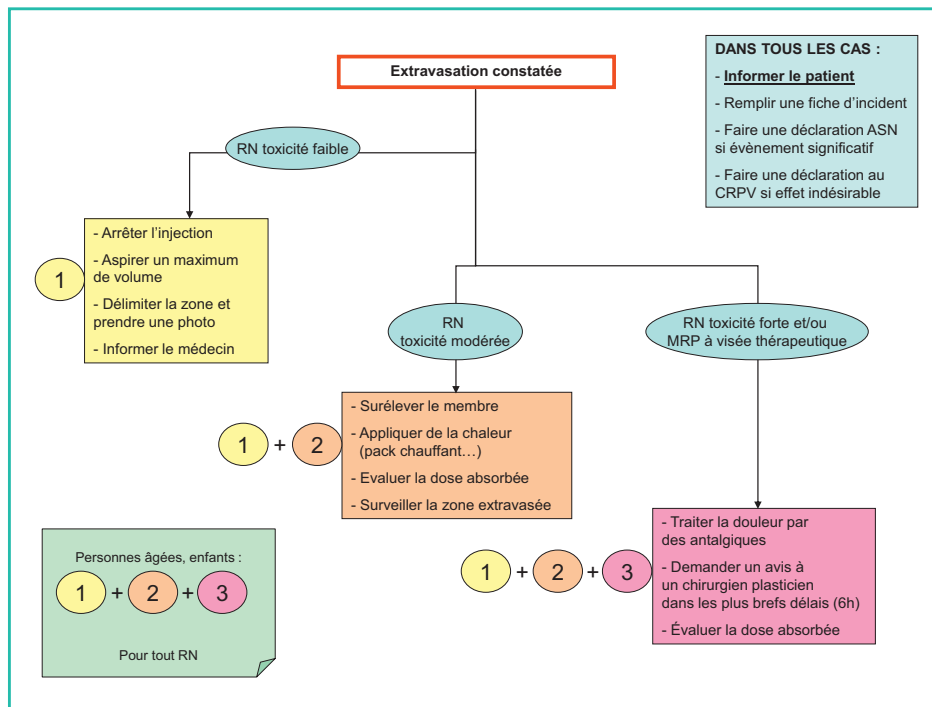


Figure 1. Conduite à tenir en cas d'extravasation d'un médicament radiopharmaceutique. *Management of radiopharmaceutical extravasation.*

Prise en charge

En raison des faibles volumes injectés, une extravasation de MRP peut ne pas être détectée [9,12,15,16]. Lorsque celle-ci est identifiée, la prise en charge doit être immédiate. Le personnel doit donc être informé et formé au risque et à la gestion des extravasations de MRP.

Des mesures générales sont mises en place, complétées de mesures spécifiques tenant compte de la nature du MRP administré. La conduite à tenir est présentée sous forme de logigramme (Fig. 1). Ces mesures s'appliquent dans le respect des règles d'hygiène et de radioprotection.

Un kit d'urgence en cas d'extravasation peut être mis en place de façon à pouvoir intervenir rapidement. Un exemple de composition est présenté dans le Tableau 3.

Mesures générales

L'objectif est de limiter la quantité de médicament diffusé dans l'espace sous-cutané ou périvasculaire [1,9]. Les mesures générales sont mises en place dès la détection d'un problème (plainte du patient, gonflement, induration...):

- porter des gants à usage unique ;
- arrêter immédiatement l'injection ou la perfusion ;
- si possible, aspirer un maximum de liquide extravasé ;
- retirer le dispositif d'administration ;
- faire prévenir le médecin nucléaire et le radiopharmacien ;
- délimiter les contours de la zone extravasée avec un stylo indélébile, et si possible prendre une photo ;
- conserver la seringue d'injection (et le dispositif d'administration si besoin pour mesure de l'activité résiduelle) ;

Tableau 3 Exemple de composition d'un kit d'urgence en cas d'extravasation de médicament radiopharmaceutique.

Example of emergency kit in case of radiopharmaceutical extravasation.

Matériel

- Gants, compresses stériles
- Pack chauffant
- Seringue préremplie de NaCl 0,9%
- Marqueur indélébile
- Appareil photo (si possible)

Documents

- Procédure de conduite à tenir en cas d'extravasation
- Coordonnées des personnes à contacter sur l'établissement (médecin nucléaire, radiophysicien, radiopharmacien, personne Compétente en Radioprotection...), des organismes spécialisés (IRSN, SPRA) et des organismes réglementaires (CRPV, ASN)
- Formulaire de recueil de l'incident
- Formulaire spécifique de déclaration au CRPV (Cerfa n° 10011*03)
- Formulaire de déclaration à l'ASN d'événement significatif (formulaire F1 du Guide ASN n° 11)

ASN : Autorité de sûreté nucléaire ; CRPV : centre régional de pharmacovigilance ; IRSN : institut de radioprotection et de sûreté nucléaire ; SPRA : service de protection radiologique des armées.

- laisser la zone extravasée propre et à l'air libre ;
- éliminer les déchets selon la procédure d'élimination des déchets radioactifs de l'établissement ;
- recueillir les premières informations : heure de l'incident, MRP extravasé, volume extravasé (estimation), état de la zone extravasée.

À partir de cette étape, des mesures spécifiques seront prises en fonction du type de RN et de la nature du MRP. Elles ne seront initiées que sur instruction du médecin.

Mesures spécifiques lors de l'extravasation d'un médicament radiopharmaceutique à usage diagnostique

Dans le cas des MRP à usage diagnostique, le principal risque est une difficulté, voire l'impossibilité, d'interprétation des images scintigraphiques. Cependant certains MRP à usage diagnostique (contenant des RN de toxicité modérée) peuvent entraîner des lésions au point d'injection en fonction de la dose extravasée [6–8,17,18].

Cas où le médicament radiopharmaceutique impliqué contient un radionucléide de faible radiotoxicité (^{99m}Tc , ^{123}I)

L'extravasation ne nécessite pas a priori de mesures complémentaires. Néanmoins, l'état de fragilité du patient peut amener à une vigilance accrue (cf. *infra*, cas d'une population à risque).

Cas où le médicament radiopharmaceutique impliqué contient un radionucléide de radiotoxicité modérée (^{201}Tl , ^{67}Ga ...)

Les mesures à prendre sont les suivantes :

- surélever le membre concerné ;
- appliquer des compresses chaudes ou un pack chauffant sur le site d'injection et masser pour accélérer la vasodilatation et le flux sanguin dans les tissus et ainsi disperser le produit et éviter sa stagnation au point d'injection [9,14,16,19,20] ;
- si besoin, sur prescription médicale, préparer une nouvelle seringue. Dans le cas où l'examen nécessiterait l'injection d'une dose complémentaire, il est impératif de ne pas réinjecter du côté de l'extravasation ;
- réaliser un comptage de la zone extravasée sous caméra par le physicien médical afin d'évaluer l'activité au point d'injection. Une demande d'expertise pour le calcul de la dose absorbée au niveau du point d'injection peut être faite auprès de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN).

Cas d'une population à risque (enfants, personnes âgées...)

Les mesures décrites ci-dessus seront appliquées. Un comptage de la zone extravasée et un calcul de la dose absorbée seront effectués par le physicien médical et/ou l'IRSN [21,22]. Si nécessaire, un traitement symptomatique sera prescrit. Un avis chirurgical sera demandé dans les plus brefs délais. Il est important de mettre en place une procédure transversale avec le service de chirurgie plastique de

l'établissement ou d'un établissement voisin afin d'assurer une prise en charge efficace du patient en cas d'incident.

Mesures spécifiques lors de l'extravasation d'un médicament radiopharmaceutique à usage thérapeutique

La conduite à tenir dans le cas d'une extravasation avec un MRP à visée thérapeutique est à rapprocher de la prise en charge d'un patient subissant une extravasation d'un produit vésicant, combiné à la problématique du patient radiocontaminé. Les cas rapportés concernent l'iode 131 [12,16] et l'yttrium 90 [14,21] et les doses absorbées peuvent aller de quelques grays à plus d'une centaine de grays [9,22].

La littérature et les cas publiés d'extravasation dans le cas de MRP à visée thérapeutique décrivent les mesures générales ainsi que des mesures spécifiques : surélévation du membre injecté et application de compresses chaudes ou pack chauffant, mesure de l'activité résiduelle de la seringue afin d'évaluer l'activité injectée [12,15,23]. Il est nécessaire de disperser le MRP extravasé pour limiter la dose absorbée au point d'injection et atténuer les lésions des tissus environnants. L'injection d'une solution saline de rinçage peut être réalisée [14,16]. Cette technique n'a pas été évaluée et doit être réalisée par un médecin.

Il peut être intéressant d'envisager la technique d'aspiration–lavage, technique de choix utilisée par les chirurgiens pour les chimiothérapies vésicantes. Cette technique doit être mise en place dans les plus brefs délais (six heures) et a fait preuve de son efficacité dans le cas des cytotoxiques [24–28]. Cependant dans le cas de produits radioactifs, cette intervention devrait être réalisée dans des conditions spécifiques pour éviter une contamination du personnel et de l'environnement. Il est indispensable de se rapprocher d'un service de chirurgie plastique pour mettre en place une telle procédure et ainsi être réactif le cas échéant.

Concernant le recueil d'informations, le degré d'irritation et l'état du site d'injection seront documentés. Une photo de la zone extravasée sera prise.

Les symptômes doivent être traités, notamment l'inflammation et/ou la douleur [1,19]. De plus, il est nécessaire de mettre en place un suivi avec un chirurgien plasticien.

Un comptage de la zone extravasée et un calcul de la dose absorbée seront effectués par le physicien médical. Une demande d'expertise doit être faite auprès de l'IRSN (coordonnées de la *hotline* disponibles sur le site www.irsnsn.fr).

Une extravasation identifiée a posteriori doit être prise en charge comme toute brûlure radiologique. Le service de médecine nucléaire devra fournir un maximum d'informations sur le MRP et les quantités théoriques extravasées (activité, volume). Le patient devra être orienté vers un chirurgien plasticien dans les plus brefs délais.

Information au patient

Bien que la plupart des incidents d'extravasation n'entraînent pas de conséquences pour le patient, ce dernier doit être informé par le médecin des risques et des modalités de prise en charge.

Les extravasations de MRP à usage diagnostique et comportant un RN de faible toxicité ont peu de conséquences [13]. Toutefois, le patient doit être informé de l'incident d'extravasation par le médecin et il doit être incité à contacter le service de médecine nucléaire s'il constate un signe dermatologique local, pour mettre en place un suivi d'éventuelles lésions dermatologiques.

Dans le cas d'un RN de toxicité modérée, le site extravasé devra également être surveillé jusqu'à la sortie du patient par le personnel.

Dans le cas des MRP à visée thérapeutique, cette information est cruciale compte tenu des conséquences possibles.

Annoncer à un patient qu'il a été victime d'un accident au cours d'un soin est un moment compliqué pour les professionnels de santé. La Haute Autorité de santé a élaboré un guide d'accompagnement pour aider les soignants dans cette démarche [29].

La loi prévoit que l'information du patient doit se faire par oral lors d'un entretien individuel. Il est conseillé de tracer cette information par écrit dans le dossier du patient en notant toutes les informations données au patient, en s'assurant que ce dernier a compris l'information et éventuellement en lui remettant un document d'information (plaquette informative, coordonnées de personnes à contacter...).

Traçabilité de l'incident

Dans tous les cas, afin de documenter l'extravasation, une fiche de déclaration d'extravasation de MRP doit être remplie et conservée dans le dossier patient (papier et/ou informatique) ainsi que dans le service. Un exemple de formulaire est proposé en [Annexe 1](#).

Une déclaration à l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) devra être remplie et transmise à la division régionale si une lésion est constatée (événement significatif) (cf. formulaire F1 du Guide ASN n° 11) [30]. Il est également indispensable d'informer l'IRSN dans le cas de MRP à usage thérapeutique.

Une déclaration aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) devra être réalisée en cas d'effet indésirable observé (formulaire spécifique de déclaration [Cerfa n° 10011*03] disponible sur le site www.ansm.fr). En radiopharmacie, il est d'usage de faire en plus une déclaration auprès de l'European Association of Nuclear Medicine (www.eanm.org).

Conclusion

Les professionnels de santé travaillant dans les services de médecine nucléaire se doivent de connaître la marche à suivre ainsi que les mesures spécifiques à appliquer lors d'une extravasation de médicaments radiopharmaceutiques. La gestion et le suivi des conséquences de ces extravasations nécessitent également une bonne connaissance des dommages tissulaires provoqués ainsi que des différents facteurs de risque associés.

La mise en place d'une réflexion multidisciplinaire (médecins nucléaires, chirurgiens, radiopharmaciens, radiophysiciens, personnes compétentes en radioprotection, manipulateurs en électroradiologie médicale, infirmiers...) est indispensable pour prendre en charge les extravasations le plus précocement et le plus efficacement possible.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les auteurs remercient P. Laroche (service de protection radiologique des armées) pour ses conseils avisés.

Annexe 1. Exemple de formulaire de recueil d'incident en cas d'extravasation de médicament radiopharmaceutique

Sample data collection form for reporting a radiopharmaceutical extravasation

A remplir par l'infirmière/le MERM/le médecin

Coller l'étiquette NIP
du patient

1/ Lieu, date et heure de l'incident :
.....

2/ Préciser les symptômes ressentis par le patient ayant alerté l'infirmière/le MERM/ le médecin :

Douleur Fourmillement Œdème Erythème Prurit Induration

Froid Chaud Coloration Préciser :

Autres :
.....
.....

3/ Type de dispositif mis en place :

Cathéter veineux périphérique Autre Préciser :

Préciser le membre atteint :

4/ Médicament radiopharmaceutique extravasé :

Activité totale : Volume de la seringue :

Volume déjà perfusé : Volume approximatif du produit extravasé :

Activité restante dans la seringue :

5/ Décrivez ce que vous avez entrepris :

Un médecin a été contacté : oui non , nom du médecin : àh.....

Médecin intervenant au moment de l'extravasation :

La perfusion a été immédiatement arrêtée : oui non

Présence de reflux et aspiration de quelques ml de sang : oui non

Absence de reflux et retrait immédiat du dispositif

Autres mesures entreprises :

Contact avec le service de chirurgie plastique : oui non

- Transfert du patient dans le service de chirurgie : oui non heure de départh.....

(Joindre une photocopie de ce formulaire dûment rempli)

- Demande d'un avis : oui non ; si oui, avis donné par le Dr

Actes réalisés dans le service de chirurgie (à reporter au retour du patient) :

Aspiration- Rinçage : oui non

Autres mesures entreprises :

6/ Le patient a-t-il été informé ? oui non par qui ?

Fiche remplie par :

Fonction :

Signature :

Le :

Personnes prévenues

Médecin	Radiopharmacien	Cadre de santé	Chef de service
.....
date:	date:	date:	date:
signature :	signature :	signature :	signature :

Références

- [1] EONS - Directives 2007 relatives à l'extravasation. Guide de mise en application. European Oncology Nursing Society. Disponible sur : <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSclinicalGuidelinesSection6-fr.pdf>
- [2] Jones L, Coe P. Extravasation. *Eur J Oncol Nurs* 2004;8:355–8.
- [3] McCaffrey Boyle D, Engelking C. Vesicant extravasation: myths and realities. *Oncol Nurs Forum* 1995;22(1):57–67.
- [4] Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol* 2004;15:858–62.
- [5] Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P. Guide pratique – Radionucléides et radioprotection – Société française de radioprotection. Deuxième édition EDP Sciences. Radioprotection; 2004, 9 (numéro spécial).
- [6] Chiang SB, Rebenstock A, Guan L, Burns J, Alavi A, Zhuang H. Potential false-positive FDG PET imaging caused by subcutaneous radiotracer infiltration. *Clin Nucl Med* 2003;28:786–8.
- [7] Wagner T, Brucher N, Julian A, Hitzel A. A false-positive finding in therapeutic evaluation: hypermetabolic axillary lymph node in a lymphoma patient following FDG extravasation. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2011;14:109–11.
- [8] Sonoda LI, Ghosh-Ray S, Sanghera B, Dickson J, Wong WL. FDG injection site extravasation: potential pitfall of misinterpretation and missing metastases. *Clin Nucl Med* 2012;37:1115–6.
- [9] Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med* 1996;26:208–55.
- [10] Koenig TR, Wolff D, Mettler FA, Wagner LK. Skin injuries from fluoroscopically guided procedures: part 1, characteristics of radiation injury. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:3–11.
- [11] Bagues L, Donat N, Jault P, Leclerc T. Soins aux brûlés après un accident nucléaire. *Ann Burns Fire Disasters* 2010;23:160–4.
- [12] Breen SL, Driedger AA. Radiation injury from interstitial injection of iodine-131-iodocholesterol. *J Nucl Med* 1991;32:892.
- [13] Vano-Galvan S, Rodriguez-Rey C, Vano-Galvan E, Jaén P. Technetium and blood extravasation before gammagraphy: a case report. *Cases J* 2009;2:141.
- [14] Williams G, Palmer MR, Parker JA, Joyce R. Extravasation of therapeutic yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (zevalin): a case report. *Cancer Biother Radiopharm* 2006;21:101–5.
- [15] Siebeneck BM. Extravasation of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan: a case study. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:275–8.
- [16] Bonta DV, Halkar RK, Alazraki N. Extravasation of a therapeutic dose of 131I-metaiodobenzylguanidine: prevention, dosimetry, and mitigation. *J Nucl Med* 2011;52:1418–22.
- [17] Stauss J, Treves ST, Connolly LP. Lymphatic Tc-99m DMSA localization after partial-dose extravasation. *Clin Nucl Med* 2003;28:618–9.
- [18] Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med* 2010;40:220–41.
- [19] Castronovo Jr FP, McKusick KA, Strauss HW. Dosimetric consequences of radiopharmaceutical infiltrations. *Invest Radiol* 1994;29:59–64.
- [20] Hoop B. The infiltrated radiopharmaceutical injection: risk considerations. *J Nucl Med* 1991;32:890–1.
- [21] Rhymer SM, Parker JA, Palmer MR. Detection of 90Y extravasation by bremsstrahlung imaging for patients undergoing 90Y-ibritumomab tiuxetan therapy. *J Nucl Med Technol* 2010;38:195–8.
- [22] Shapiro B, Pillay M, Cox PH. Dosimetric consequences of interstitial extravasation following i.v. administration of a radiopharmaceutical. *Eur J Nucl Med* 1987;12:522–3.
- [23] Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:786–92.
- [24] Lambert F, Couturaud B, Arnaud E, Champeau F, Revol M, Servant JM. Iatrogenic extravasations of cytotoxic or hyperosmolar aqueous solutions. Value of surgical emergency by aspiration and lavage. *Ann Chir Plast Esthet* 1997;42:305–13.
- [25] Vandeweyer E, Deraemaeker R. Early surgical suction and washout for treatment of cytotoxic drug extravasations. *Acta Chir Belg* 2000;100:37–8.
- [26] Khan MS, Holmes JD. Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Ann Plast Surg* 2002;48:628–32.
- [27] Giunta R. Early subcutaneous wash-out in acute extravasations. *Ann Oncol* 2004;15:1146.
- [28] Napoli P, Corradino B, Badalamenti G, Tripoli M, Vieni S, Furfaro MF, et al. Surgical treatment of extravasation injuries. *J Surg Oncol* 2005;91:264–9.
- [29] Haute Autorité de santé – Annonce d'un dommage associé aux soins – Guide destiné aux professionnels de santé exerçant en établissement de santé ou en ville – Mars 2011. Available from: <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.953138/annonce-d-un-dommage-associe-aux-soins>
- [30] Autorité de sûreté nucléaire – Guide n° 11 – Modalités de déclaration et codification des critères relatifs aux événements significatifs dans le domaine de la radioprotection hors installation nucléaire de base et transports de matières radioactives. Indice 1, version du 07 octobre 2009.