

# REAZIONI AVVERSE ASSOCIATE ALL'USO DI RADIOFARMACI

*a cura del Dott. Saverio Nucera*

## TAKE HOME MESSAGES

- I radiofarmaci vengono utilizzati nella diagnosi e nella gestione di diverse patologie.
- Esistono programmi di segnalazione di reazioni avverse legate all'uso di radiofarmaci, sebbene non siano così comuni e gravi come per i farmaci convenzionali.
- Le reazioni avverse correlate ai radiofarmaci non sono state ampiamente riportate e documentate.

## INTRODUZIONE

I radiofarmaci (radiocomposti) sono formulazioni contenenti sia la componente radioattiva che quella farmacologica. Sono diventati indispensabili per il sistema sanitario grazie alla loro ampia applicazione nella diagnosi e nella terapia di varie malattie, benigne e maligne. A differenza dei farmaci tradizionali, le reazioni avverse con i radiofarmaci sono relativamente rare. Una possibile spiegazione potrebbe essere legata al fatto che i radiofarmaci appartengono ad una categoria distinta rispetto agli agenti farmaceutici convenzionali. Di solito, non mostrano effetti farmacologici, relazioni dose-risposta e vengono somministrati ai pazienti in piccole quantità e per un numero limitato di volte. La British Nuclear Medicine Society (BNMS) mantiene un database online di reazioni avverse ai radiofarmaci (ARRP). La loro prevalenza nel database era 3.1 nel 2013 e 2.5 nel 2015, per 100.000 somministrazioni di radiofarmaci. La maggior parte delle reazioni segnalate erano di entità lieve, quali rash cutaneo, prurito e vomito. Tuttavia, il database nazionale di farmacovigilanza francese ha rivelato 304 segnalazioni di ARRP tra gli anni 1989 e 2013 e tra questi 131, ossia il 43%, sono stati classificati come eventi avversi gravi. Questi comprendevano 12 decessi, 15 complicazioni pericolose per la vita, 89 ricoveri ospedalieri e altre 15 condizioni gravi. Allo stesso modo, ci sono casi in cui un radiofarmaco come il Tecnezio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) Fanolesomab è stato ritirato per via di gravi reazioni avverse che hanno portato a eventi potenzialmente letali e morte. Pertanto, sebbene la possibilità di una reazione avversa, in seguito alla somministrazione di un radiofarmaco, sia inferiore rispetto ai farmaci convenzionali, esiste comunque. Pertanto, è fondamentale registrare eventuali eventi avversi associati al loro utilizzo.

## **REAZIONI AVVERSE AI RADIOFARMACI USATI IN SPECT (TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA AD EMISSIONE SINGOLA DI FOTONI)**

### ***Tecnezio-99m metil difosfonato***

Il metil difosfonato di  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ) è un radiofarmaco comunemente utilizzato per la scintigrafia ossea. Eritema, nausea, vomito e malessere sono le tipiche reazioni avverse associate al  $^{99m}\text{Tc-MDP}$ . Tuttavia, non sono le uniche reazioni ad esso associate. Garcia-Souto et al., avevano segnalato una reazione cutanea in seguito alla somministrazione di  $^{99m}\text{Tc}$  difosfonato. In un paziente sottoposto a scintigrafia ossea, sono apparse lesioni lineari iperpigmentate nel sito di iniezione nell'avambraccio. Il paziente non aveva alcuna storia di traumi, né dolore o prurito. Il paziente ha informato al consulto medico che le lesioni si erano risolte spontaneamente, lasciando una leggera iperpigmentazione residua. Allo stesso modo, Balan et al., avevano segnalato una grave reazione sistemica in una donna di 42 anni affetta da carcinoma mammario in seguito alla somministrazione di  $^{99m}\text{Tc MDP}$ . Dopo 24 ore di iniezione del radiofarmaco, la paziente ha avvertito uno stato di malessere seguito da rash eritematoso, accompagnato da gonfiore, a livello del tronco e nella zona perioculare. La paziente ha inoltre sviluppato oliguria e ittero. Sono stati confrontati i test biochimici pre e post-scansione e i risultati suggerivano una funzionalità epatica e renale anormale. La paziente è stata gestita con un regime di liquidi e corticosteroidi per via endovenosa, la funzionalità renale e le funzioni vitali sono diventate normali rispettivamente 15 e 21 giorni dopo la scintigrafia ossea. Le manifestazioni cutanee si sono risolte entro 1 settimana.

### ***Tecnezio-99m SestaMIBI***

$^{99m}\text{Tc}$  SestaMIBI è comunemente utilizzato per la scintigrafia delle paratiroidi e per l'imaging della perfusione miocardica. In seguito alla somministrazione di  $^{99m}\text{Tc-SestaMIBI}$  molti pazienti hanno sviluppato reazioni avverse che includevano vomito, malessere e reazioni gravi come dermatite esfoliativa generalizzata, angioedema ed eritema multiforme. Un caso clinico di Thompson et al., descrivono la reazione sviluppata da un paziente 48 ore dopo la somministrazione del radiofarmaco. Egli manifestava rash eritematoso papulovesicolare sul tronco, sulle braccia e sul cuoio capelluto con lesioni eritematose. Il paziente non aveva una storia di allergia ai farmaci o di disturbi dermatologici. Sono stati, inoltre, segnalati pazienti che hanno sviluppato angioedema e anafilassi in seguito all'iniezione di  $^{99m}\text{Tc-SestaMIBI}$  per sospetta malattia coronarica.

### ***Tecnezio-99m solfuro colloidale***

$^{99m}\text{Tc}$  solfuro colloidale è un radiofarmaco comunemente utilizzato per l'infoscintigrafia e scintigrafia fegato/milza. Alcuni degli eventi avversi comuni riportati con l'uso del colloide sono stati dolore nel sito di iniezione, febbre e lieve reazione di ipersensibilità. Sono stati segnalati anche gravi eventi avversi,

seppur rari, quali reazione anafilattica seguita da insufficienza renale o perdita di coscienza.

### ***Nanocolloide di Tecnezio-99m***

Il nanocolloide di  $^{99m}\text{Tc}$  viene utilizzato per il rilevamento del linfonodo sentinella e per la scintigrafia del midollo osseo. Le reazioni avverse per questo composto sono rare, tuttavia le poche segnalazioni esistenti riportano casi di ipersensibilità di tipo 1 manifestatesi come orticaria generalizzata, eritema e angioedema.

### ***Tecnezio-99m Technegas®***

Il  $^{99m}\text{Tc}$ - technegas viene utilizzato per l'imaging di perfusione polmonare. L'evento avverso associato al suo utilizzo è una bassa saturazione di ossigeno. Uno studio effettuato su pazienti sottoposti a scintigrafia ventilatoria ha osservato una diminuzione transitoria della saturazione nell'87% dei pazienti. Nei pazienti preossigenati, la caduta della saturazione di ossigeno è stata inferiore rispetto a quelli non preossigenati.

### ***Tecnezio-99m pertecnetato***

Il  $^{99m}\text{Tc}$ -pertecnetato è utilizzato come radiofarmaco per varie indicazioni quali scintigrafia tiroidea, testicolare e scansione del diverticolo di Meckel. Esistono numerose segnalazioni di eventi avversi in seguito alla somministrazione di pertecnetato. I più comuni sono stati ipersensibilità, eruzione cutanea e nausea. Sono stati registrati anche due eventi avversi gravi in cui i pazienti hanno perso conoscenza in seguito all'iniezione del radiofarmaco.

### ***Traccianti diagnostici etichettati $^{123}\text{I}$ e $^{131}\text{I}$***

Lo iodio radioattivo viene utilizzato nella pratica di medicina nucleare per valutare i disturbi della tiroide come iper e ipotiroidismo, tiroidite, gozzo e cancro alla tiroide. Gli eventi avversi più comuni riportati con l'uso di iodio radioattivo sono stati nausea, vomito e mal di schiena. L'utilizzo di ioduro di sodio ( $^{131}\text{I}$ ) provoca talvolta reazioni di ipersensibilità. Alcuni pazienti hanno sviluppato shock anafilattico e tachicardia ventricolare in seguito alla somministrazione di norcoleseterolo iodato ( $^{131}\text{I}$ ). Sono stati, invece, segnalati pochi casi di shock anafilattico e tachicardia ventricolare in seguito all'uso di altre preparazioni come iodoippurato ( $^{131}\text{I}$ ).

### ***Citrato di Gallio-67***

Il citrato di Gallio-67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) è molto utilizzato nella Tomografia ad Emissione di Positroni/Tomografia Computerizzata (PET-CT). Viene utilizzato nell'imaging delle infezioni, nella diagnosi della sarcoidosi, nella diagnosi di varie neoplasie maligne come il morbo di Hodgkin e nella diagnosi del cancro ai polmoni. Forte prurito, eritema, eruzione cutanea e reazioni anafilattiche sono stati osservati in alcuni pazienti in seguito alla somministrazione di  $^{67}\text{Ga}$ . Schreuder et al. hanno menzionato circa 92 eventi avversi segnalati. La

maggior parte di questi erano eventi di lieve entità come eruzione cutanea, prurito o febbre. Solo nel caso di due pazienti sono stati registrati due eventi gravi quali bradicardia e perdita di coscienza.

## **REAZIONI AVVERSE AI RADIOFARMACI USATI IN PET (TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI)**

### ***<sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio***

La <sup>18</sup>F-FDG PET-CT svolge un ruolo fondamentale nell'individuazione della diagnosi, stadiazione, ristadiazione e valutazione della risposta al trattamento in varie neoplasie. È utile anche nelle malattie infettive, in cardiologia e neurologia. Gli eventi avversi comuni segnalati erano reazioni minori non gravi come eruzione cutanea, prurito ed eritema. Tuttavia, Lee et al., avevano segnalato un caso di reazione anafilattica in seguito alla somministrazione di FDG mentre Silberstein un caso di reazione con rossore al viso e al tronco che insorgeva dopo pochi minuti e si risolveva entro 2 ore dalla iniezione di FDG.

### ***<sup>18</sup>F-fluciclovina***

La US-FDA ha approvato <sup>18</sup>F-fluciclovina nel 2016 per l'imaging di pazienti con sospetta recidiva di cancro alla prostata dopo il trattamento. Le reazioni avverse con questo radiofarmaco sono rare e sono state osservate in meno dell'1% dei partecipanti durante gli studi clinici. Le reazioni avverse più comuni sono disgeusia, dolore ed eritema nel sito di iniezione.

### ***<sup>68</sup>Ga-DOTATATE***

Si tratta di un analogo del recettore della somatostatina, è un agente diagnostico PET per la diagnosi, stadiazione e valutazione della risposta al trattamento dei tumori che esprimono il recettore della somatostatina. Sono stati segnalati eventi avversi nei pazienti che utilizzano questo agente. Deppen et al. hanno registrato tre eventi: tachicardia, aumento dell'enzima transaminasi sierica e del livello di glucosio nel sangue in quattro pazienti dopo l'iniezione del farmaco in 78 pazienti. Questi eventi sono stati osservati solo per un breve periodo.

### ***<sup>68</sup>Ga-DOTATOC***

In uno studio, condotto su 20 pazienti con tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici di grado 1 e 2, per la valutazione della sicurezza e della tollerabilità al <sup>68</sup>Ga-DOTATOC, sono stati segnalati pochi eventi avversi, per la maggior parte di lieve entità come rash e prurito.

## CONCLUSIONI

La prevalenza delle ARRП è relativamente meno frequente rispetto agli agenti farmaceutici convenzionali. Rispetto agli anni precedenti, oggi vengono segnalati sempre meno ARRП. Una possibile spiegazione potrebbe essere dovuta al miglioramento del controllo di qualità dei radiofarmaci negli ultimi tempi o alla mancata segnalazione degli eventi avversi associati. In quest'ultimo caso è giusto soffermarsi per sottolineare quanto la mancata segnalazione degli eventi avversi rappresenti un problema di significativa importanza, sia nel caso degli agenti farmaceutici, radiofarmaci convenzionali, che dei dispositivi medici. Uno dei motivi più comuni della mancata segnalazione è la poca consapevolezza sull'importanza della stessa e sul programma di farmacovigilanza esistente. Poiché la maggior parte degli agenti radiofarmaceutici diagnostici viene somministrata una sola volta, è difficile stabilire la relazione causa-effetto di un evento associato ad essi. Questa revisione ha raggruppato le più comuni reazioni avverse ai radiofarmaci utilizzati in ambito diagnostico e ha fatto emergere che la maggior parte degli eventi riportati sono lievi e risolvibili senza complicazioni maggiori. Molti degli eventi segnalati sono stati pubblicati in letteratura in tempi non troppo recenti, quando il controllo di qualità della preparazione radiofarmaceutica presentava importanti lacune, da allora il processo è migliorato notevolmente. Sebbene le reazioni avverse conseguenti alla somministrazione di radiofarmaci siano rare, nella maggior parte dei casi non sono fatali. Tuttavia, è comunque importante registrare e segnalare regolarmente eventuali eventi avversi sospetti associati al loro utilizzo. Lo scopo comune deve essere quello aiutare la rilevazione degli eventi sconosciuti permettendo la creazione di un database di riferimento futuro. Questo migliorerà la conoscenza dei clinici di medicina nucleare sulle ARRП e quindi la cura dei pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh P, Zanoni L, Bogsrud T, Sletten H, et al. Staging of biochemically relapsing prostate cancer using the positron emission tomography tracer fluciclovine F18. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96:S112.

Balan KK, Choudhary AK, Balan A, Wishart G. Severe systemic reaction to (99m) Tc-methylene diphosphonate: A case report. *J Nucl Med Technol*. 2003;31:76–8.

Block MB, Thompson JS, Polcyn RE. Anaphylactoid reaction to technetium-99m sulfur colloid stabilized with gelatin: Report of a case. *Am J Dig Dis*. 1970;15:569–71.

Chicken DW, Mansouri R, Ell PJ, Keshtgar MR. Allergy to technetium-labelled nanocolloidal albumin for sentinel node identification. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89:W12–3.

Commandeur C, Richard M, Renzi PM. Severe hypersensitivity reaction to injectable Gallium 67 in a worker exposed to silica. *Allergy*. 1992;47:337–9.

De Lima BM, de Carvalho JR, Gaspar PR, Pujatti PB, Gonçalves R. Liver Steatosis Secondary to PRRT with 177Lu-DOTATATE: An Unknown Adverse Effect. *Clin Nucl Med*. 2020;45:374–6.

Deppen SA, Liu E, Blume JD, Clanton J, Shi C, Jones-Jackson LB, et al. Safety and efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2016;57:708–14.

Doukaki S, Aricò M, Bongiorno MR. Erythroderma related to the administration of 99mTc-sestamibi: The first report. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:520–2.

*FDA Approves AXUMIN™ (fluciclovine F 18) Injection for Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Men with Suspected Prostate Cancer Recurrence.* Available from: [https://www.accp1.org/ACCP1/5Publications\\_and\\_News/FDA\\_Approves\\_AXUMINTM\\_.aspx](https://www.accp1.org/ACCP1/5Publications_and_News/FDA_Approves_AXUMINTM_.aspx).

*Gallium Citrate Ga 67 Injection. For Diagnostic Use.* Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/017478s016lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/017478s016lbl.pdf).

Garcia-Souto F, Coronel-Perez IM, Crespo-Cruz A, Escudero-Ordoñez J. Cutaneous reaction following technetium-99 m diphosphonate administration: An exceptional case. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e135–6.

Hesslewood SR, Keeling DH. Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *Eur J Nucl Med*. 1997;24:1179–82.

*Information for Healthcare Professionals-Tchnetium (99m Tc) Fanolesomab Marketed as Neutrospec (12/2005).* Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-informationpatients-and-providers/information-healthcare-professionalstchnetium-99m-tc-fanolesomab-marketed-neutrospec-122005>.

*Intravenous Radiocontrast Media: A Review of Allergic Reactions.* Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/intravenous-radiocontrast-media-a-review-of-allergic-reactions>.

James JM, Lloyd JJ, Leahy BC, Shields RA, Prescott MC, Testa HJ. The incidence and severity of hypoxia associated with 99Tcm Technegas ventilation scintigraphy and 99mTc MAA perfusion scintigraphy. *Br J Radiol*. 1992;65:403–8.

Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Cooper M, Trabelsi M, Vinjamuri S. Evaluation of radiopharmaceutical adverse reaction reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *J Nucl Med*. 2017;58:2010–2.

Laroche ML, Quelven I, Mazère J, Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: Analysis of the national pharmacovigilance database. *Ann Pharmacother*. 2015;49:39–47.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200–5.

Lee DY, Lee JJ, Kwon HS, Moon WY, Jin SY, Lee SJ, et al. An unusual case of anaphylaxis after fluorine-18-labeled *Dott. Saverio Nucera*

fluorodeoxyglucose injection. *Nucl Med Mol Imaging*. 2013;47:201–4.

Makaryus JN, Makaryus AN, Azer V, Diamond JA. Angioedema after injection of Tc-99m sestamibi tracer during adenosine nuclear stress testing. *J Nucl Cardiol*. 2008;15:e26–7.

Maltby PJ, Smith ML. An adverse reaction to [6-131I] iodomethylnorcholesterol. *Nucl Med Commun*. 2002;23:505–6.

Meher BR, Agrawal K, Padhy BM. The global perspective of pharmacovigilance in nuclear medicine practice. *Indian J Nucl Med*. 2018;33:269–72.

Meher BR, Joshua N, Asha B, Mukherji D. A questionnaire based study to assess knowledge, attitude and practice of pharmacovigilance among undergraduate medical students in a Tertiary Care Teaching Hospital of South India. *Perspect Clin Res*. 2015;6:217–21.

Meher BR. Materiovigilance: An Indian perspective. *Perspect Clin Res*. 2018;9:175–8.

Mooser G, Gall H, Peter RU. Delayed-type allergy to technetium Tc 99m. *Contact Dermatitis*. 1998;39:269–70.

Mujtaba B, Adenaike M, Yaganti V, Mujtaba N, Jain D. Anaphylactic reaction to Tc-99m sestamibi (Cardiolite) during pharmacologic myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:256–8.

Nam J. *FDA Approves Lutetium Lu 177 Dotatate for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancertopics/gastrointestinal-cancers/fda-approves-lutetium-lu-177-dotatate-for-gastroenteropancreatic-neuroendocrine-tumors/>

Pinto SR, Santos LFC, Dos Reis SR, Bastos MK, Gomes VD, Vieira TO, et al. Adverse reactions to radiopharmaceuticals: A survey based on clinical cases using criteria of systematic review. *Ther Innov Regul Sci*. 2018;52:109–13.

*Radiopharmaceuticals*. Available from: <https://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/Radgenmono.pdf>.

Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:623–50.

Santos-Oliveira R, Fleming B. Are radiopharmaceuticals safe. The case of FDG-18? *Adv Pharmacoeconom Drug Saf*. 2012;1:102.

Santos-Oliveira R. Undesirable events with radiopharmaceuticals. *Tohoku J Exp Med*. 2009;217:251–7.

Schreuder N, Koopman D, Jager PL, Kosterink JG, van Puijenbroek E. Adverse events of diagnostic radiopharmaceuticals: A systematic review. *Semin Nucl Med*. 2019;49:382–410.

Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *J Nucl Med*. 2014;55:1308–10.

Spicer JA, Preston DF, Stephens RL. Adverse allergic reaction to technetium-99m methylene diphosphonate. *J Nucl Med*. 1985;26:373–4.

*The Radiopharmacy*. Available from: [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech\\_radiopharmacy.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf).

Thomson LE, Allman KC. Erythema multiforme reaction to sestamibi. *J Nucl Med*. 2001;42:534.