

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, núm. 5 • octubre - desembre 2016



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Toxicitat a llarg termini dels tractaments antineoplàstics durant la infància
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Toxicitat a llarg termini dels tractaments antineoplàstics durant la infància ■

La supervivència dels infants amb càncer ha millorat de manera notable en les darreres dècades, gràcies als avenços en el tractament antineoplàstic. Actualment, es calcula que en els infants de menys de 15 anys tractats per un càncer, la supervivència al cap de cinc anys per qualsevol tipus de neoplàsia supera el 80%. Aquesta millora de la supervivència s'ha traduït en un increment del nombre de persones que han sobreviscut a un càncer en la infància o l'adolescència.¹ No obstant això, aquests supervivents en l'edat adulta han de fer front a les seqüeles de la malaltia i als efectes adversos a llarg termini dels tractaments antineoplàstics, com la radioteràpia i la quimioteràpia (vegeu el quadre). Aquests efectes adversos difereixen segons els medicaments, les posologies, els protocols de radioteràpia i els òrgans irradiats, i l'edat durant el tractament, entre d'altres.²

D'altra banda, la necessitat d'informació és freqüent en aquests pacients. La informació sobre els possibles efectes tardans, estils de vida saludables i el seguiment d'aquests pacients poden ajudar a fer front a les necessitats d'informació no satisfetes.³ A més, malgrat les recomanacions, només alguns d'aquests supervivents assisteixen a les visites de seguiment; una durada més llarga des del diagnòstic s'associa a una assistència més baixa. Cal insistir en la importància i l'eficàcia de l'atenció de seguiment a llarg termini.⁴

En aquest número revisem els principals efectes adversos a llarg termini que cal tenir en compte per fer-ne un seguiment en aquests adults.

■ Els infants: una població vulnerable

Atesa la curta edat en el moment del tractament, els infants són més vulnerables als efectes perjudicials a llarg termini del tractament antineoplàstic. La revisió sistemàtica de l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), a partir d'estudis de cohorts i de dades de seguiment europees i nord-americanes, amb un total de més de 100.000 adults supervivents d'un càncer infantil quan tenien menys de 15 o menys de 21 anys en el moment del diagnòstic de càncer, ha aportat dades sobre aquesta qüestió.⁵

Les **taxes d'hospitalització** en supervivents d'un càncer en la infància són més elevades que en la població general, fins almenys trenta anys després del diagnòstic primari, amb unes taxes més altes entre els cinc i els deu anys i entre els vint i els trenta anys després del càncer primari. El sexe femení, la radioteràpia (sobretot cranial i/o de coll) i la cirurgia s'associen a unes taxes d'ingrés més altes. En un estudi holandès, la taxa mitjana d'ingressos era de 172 per 1.000 anys-persona, comparat amb 79 per 1.000 en el grup de control. Els supervivents d'un càncer en la infància també tenien més taxes d'ingrés per neoplàsies, trastorns endocrins, nutritius i metabòlics, i malalties oculars i circulatòries.⁶

Els resultats d'una cohort de base poblacional nacional de 34.489 supervivents al cap de cinc anys d'un

Quadre. Principals efectes adversos que cal seguir a llarg termini en els supervivents d'un càncer de la infància

- Miocardiopatia per antraciclina i radioteràpia.
- Esterilitat, prematuritat i complicacions de la gestació per citotòxics i radioteràpia.
- Trastorns tiroïdals per irradiació cervical, cranial o cranioespinal.
- Retard del creixement per radioteràpia cranial o cranioespinal.
- Osteoporosi per dosis altes de corticoides, metotrexat i radioteràpia cranial.
- Segones neoplàsies per quimioteràpics antineoplàstics i per radioteràpia.
- Seqüeles neuropsiquiàtriques per radioteràpia cranial.
- Toxicitat renal per sals de platí i ifosfamida.

càncer durant la infància, durant el període comprès entre el 1940 i el 2006, mostren que els canvis en els tractaments antineoplàstics i la vigilància i la gestió dels efectes tardans han reduït les morts tant per recidiva com per progressió i per causes no neoplàstiques, entre les persones tractades més recentment. Entre els supervivents de 60 anys o més, l'excés del nombre de morts per causes circulatòries (37%) supera el de les causades per neoplàsies primàries subsegüents (31%).⁷

■ Cardiotoxicitat

Els resultats d'una gran cohort de més de 200.000 supervivents al cap de cinc anys d'un càncer diagnosticat entre els 15 i els 39 anys, amb un seguiment prolongat, mostren que l'edat en el moment del diagnòstic és un determinant important del risc de mort cardíaca diverses dècades després.⁸ Per a tots els càncers combinats, la raó de mortalitat estandarditzada per totes les malalties cardíques combinades era més elevada en els diagnosticats de 15 a 19 anys (4,2; IC95%, 3,4-5,2) i disminueix a 1,2 (IC95%, 1,1-1,3) en els de 35 a 39 anys. Els riscos absoluts i la mortalitat per cardiopatia isquèmica, valvulopatia cardíaca i miocardiopatia van mostrar un patró similar. Aquest efecte de l'edat era més evident en els supervivents d'un limfoma de Hodgkin, els quals també presentaven el risc global més elevat (de 3,8 vegades, en comparació de la població general). Entre els supervivents d'un limfoma de Hodgkin de més de 60 anys, gairebé un 30% del nombre total d'excés de morts observades van ser degudes a cardiopaties. Els resultats de l'estudi cardíac del projecte europeu PanCareSurFup aportaran dades de la cohort més gran de supervivents de càncer infantil amb dades sobre episodis cardíacs.⁹

La cardiotoxicitat associada a les **antraciclina**, com ara la doxorubicina i la daunorubicina, utilitzades en els tractaments de la leucèmia limfoblàstica aguda, és una complicació greu en infants i adults joves, que pot donar lloc a una insuficiència cardíaca congestiva. El risc augmenta amb les **dosis altes acumulades**, una **edat de menys de 5 anys** en el moment de l'exposició, l'associació amb altres substàncies com la ciclofosfa-

mida, o una **irradiació mediastínica associada**.¹⁰ Les nenes també tindrien més risc.¹¹ Diversos estudis de seguiment a llarg termini d'infants exposats a les antraciclina han mostrat que el risc d'insuficiència cardíaca clínica augmenta amb el temps transcorregut des de la quimioteràpia: prop d'un 2% després de dos anys i un 5,5% després de vint anys. Recentment, s'han identificat algunes variants genètiques implicades en l'estrès oxidatiu i en el metabolisme i transport de les antraciclina que predisposarien a aquesta cardiotoxicitat. En els infants, el **llindar de dosi acumulada** d'antraciclina a partir del qual s'ha observat insuficiència cardíaca se situa al voltant de la dosi equivalent de daunorubicina de 250 mg/m² a 300 mg/m². Segons dos estudis de cohorts, en els pacients exposats en la infància a una dosi acumulada superior a aquest llindar, sembla que el risc d'insuficiència cardíaca congestiva es multiplica per 5.

La majoria dels estudis sobre infants o adults que van rebre **radioteràpia toràcica** durant la infància mostren un augment dels efectes adversos cardiovasculars que depèn de la dosi, amb una freqüència acumulada d'entre el 0,3% i el 22,8%. En alguns estudis s'ha observat un augment de la mortalitat cardiovascular, fins al 3,5%. Una irradiació mediastínica en infants amb un limfoma de Hodgkin ha estat seguida d'un augment del risc de malaltia coronària, infart de miocardi, valvulopatia i alteració del pericardi. Aquest risc augmenta molt amb dosis de més de 30 Gy i en els infants més joves.⁵

Per tant, en els supervivents d'un càncer durant la infància que van rebre antraciclina o radiació toràcica, caldria **avaluar la funció cardíaca i fer-ne un seguiment a llarg termini** a través d'ecocardiografia per determinar la fracció d'ejecció.

■ Fertilitat i gestació

Les gònades són sensibles als efectes de la radioteràpia i dels quimioteràpics antineoplàstics. El grau d'afectació depèn sobretot de la substància i de la dosi.

En els homes, els citotòxics, una irradiació corporal total o una irradiació directa dels testicles poden produir esterilitat. No s'ha establert el llindar d'irradiació a partir del qual es produeix azoospermia. Els efectes poden variar segons les dosis, si aquestes són fraccionades, o les característiques individuals. A més, durant el període d'abans o després de la pubertat, els quimioteràpics antineoplàstics i les radiacions poden actuar de manera variable sobre les diferents cèl·lules de les gònades. Les cèl·lules de Leydig, les quals asseguren la funció endocrina del testicle, són menys sensibles als quimioteràpics o a les radiacions que les cèl·lules de Sertoli i les cèl·lules germinals.

Els alquilants, com la ciclofosfamida i la procarbazona, i les radiacions ionitzants són els més agressius sobre el teixit de la gònada. Els tractaments de condicionament previs a un trasplantament de la medul·la

òssia (sigui per quimioteràpia a base d'alquilants o per irradiació corporal total) exposen a un risc elevat d'esterilitat: un 70% dels joves adults exposats poden esdevenir azoospermics. Després de diversos anys, alguns pacients presenten una espermatogènesi reduïda: prop d'un 90% dels pacients exposats a ciclofosfamida no combinada; un 50% dels que havien rebut ciclofosfamida i busulfan o tiotepa, i un 17% dels pacients que havien rebut ciclofosfamida i irradiació total o toracoabdominal. Una radioteràpia a dosis altes (24 Gy) localitzada al crani abans dels deu anys s'ha associat a una reducció de la fertilitat.⁵

En les dones, la infertilitat és freqüent després de quimioteràpia a dosis altes i d'irradiació pelviana. Els citotòxics durant la infància exposen a una insuficiència ovàrica per alteració de l'estoc de fol·licles primaris que contenen els oòcits. La quantitat d'oòcits afectats per la radioteràpia **depèn de l'edat i de la dosi**. En cas d'irradiació, s'ha descrit insuficiència ovàrica en un 97,5% de les pacients: prop del naixement, amb 20,3 Gy; als 10 anys, amb 18,4 Gy; als 20 anys, amb 16,5 Gy.⁵ Un estudi de cohorts amb 5.149 dones supervivents de càncer en la infància va mostrar una reducció de la taxa de gestació, sobretot a partir de 30 Gy en cas de radioteràpia cranial, o a partir de 5 Gy en l'úter o als ovaris. Una quimioteràpia a base d'alquilants (lomustina i ciclofosfamida) s'associa a un risc més elevat d'infertilitat.⁵

En un estudi de cohorts retrospectiu amb 3.390 dones supervivents de càncer durant la infància, prop d'un 6,3% no havien tingut la **menstruació** o aquesta s'havia aturat en els cinc anys següents al tractament, sobretot després de dosis d'irradiació dels ovaris de més de 10 Gy o d'una exposició a la procarbina o a la ciclofosfamida.⁵

Es poden proposar mesures per preservar la fertilitat abans d'instaurar el tractament antineoplàstic, com la congelació de l'esperma o dels oòcits, o la recollida i la conservació del teixit testicular o ovàric.¹²

Després d'una quimioteràpia única a dosis convencionals, habitualment la pubertat és normal. No obstant això, una radioteràpia **cranial o cerebroespinal** s'associa a la **pubertat precoç**, sobretot en les nenes, i és causa d'una talla definitiva baixa.²

En les dones, la **radioteràpia abdominopelviana** durant la infància s'ha associat a un augment significatiu d'**avortaments tardans, prematuritat, baix pes en néixer, mort intrauterina, i d'hemorràgies neonatals i del postpart**. Aquest efecte és més important en cas d'irradiació a una edat precoç. Així, un 50% de les criatures de dones irradiades a la matriu (>5 Gy) durant la infància van néixer prematurament, en comparació del 20% en el grup de supervivents no irradiades, amb un risc relatiu de 3,5. La incidència de baix pes en néixer va ser de 36,2%, comparada amb el 7,6%, i la de retard del creixement intrauterí de 18,2%, comparada amb el 7,7%. No sembla que unes dosis més baixes s'associïn a un part prematur o baix pes en néixer.⁵

La majoria d'estudis han mostrat que la quimioteràpia antineoplàstica aplicada a les dones durant la infància no va afectar els resultats de la gestació, excepte pel que fa a un augment del risc d'avortament en cas que hagi passat un període curt entre l'aplicació de la quimioteràpia i l'embaràs.⁵

En tres estudis de cohorts amb un total d'uns 9.000 infants, **no es van observar diferències en el risc de malformacions congènites** quan un dels pares havia estat exposat a una quimioteràpia citotòxica o a una radioteràpia durant la infància, en comparació de la població general o el grup de control.⁵

En els nens, tot i que la irradiació pelviana fa preveure seqüeles en els òrgans genitals (atròfia glandular, ejaculació retrògrada, disfunció erèctil), en general no s'ha observat cap augment de disfuncions sexuals en supervivents de càncer en la infància.⁵

■ Trastorns endocrins

En infants amb malaltia de Hodgkin, la **irradiació cervical** s'ha associat a un augment de **trastorns tiroïdals i nòduls de la tiroide**, en comparació dels tractats només amb quimioteràpia. Els trastorns tiroïdals semblen més freqüents durant els dos primers anys després del tractament i són reversibles. Algunes dècades més tard es pot produir un hipotiroïdisme. La **radioteràpia cranioespinal** també pot produir trastorns tiroïdals. Molts dels infants exposats a irradiacions corporals totals poden presentar trastorns tiroïdals durant els dos primers anys després del tractament, que són generalment transitoris. Aquest risc sembla menys freqüent en els infants que havien rebut dosis molt fraccionades que en el cas de protocol de radioteràpia clàssica. Per tant, en els supervivents d'un càncer en la infància que van rebre radioteràpia del coll, espinal o cranial cal **control·lar la funció tiroïdal** després d'acabar el tractament, i de manera regular després, probablement de per vida.²

Els infants supervivents d'un càncer tenen més risc de **retard del creixement**, abans, durant o després del tractament, per la malaltia o pels efectes adversos del tractament, sobretot per infecció, anorèxia i vòmits o trastorns endocrins. Un hipogonadisme o un hipotiroïdisme també els altera el creixement. La **radioteràpia cranial o cranioespinal** induïx una **deficiència d'hormona del creixement** i de vegades pot alterar també altres hormones hipofisàries, com la FSH, la LH, la TSH o la corticotropina. Quan la irradiació és precoç durant la infància, el risc de pubertat precoç és més elevat i causa una talla baixa definitiva. Diversos estudis han mostrat que prop de la meitat dels infants tractats per una leucèmia aguda limfoblàstica tenien una deficiència d'hormona del creixement. No obstant això, la majoria van assolir una talla adulta similar a la talla mitjana de la població general. Els trastorns del creixement són més freqüents amb dosis de 24 Gy que de 18 Gy.²

Els infants amb un neuroblastoma sotmesos a un trasplantament de medul·la òssia associat a una ra-

dioteràpia abdominal estan exposats a un risc més alt de retard del creixement. No se'n pot descartar que la quimioteràpia sola produeixi retard del creixement.

Es coneixen poc les conseqüències dels tractaments del càncer en la infància pel que fa a l'aparició de **trastorns metabòlics**, com la diabetis, l'obesitat o la hipertensió arterial. Un estudi amb prop de 1.700 infants supervivents d'una leucèmia aguda limfoblàstica va mostrar un augment de la freqüència d'obesitat en els infants exposats a una irradiació cranial de 20 Gy o més, sobretot en les nenes.⁵

■ Osteoporosi i osteonecrosi

Durant la infància, la massa òssia augmenta ràpidament per assolir un pic màxim als 30 anys. En els infants tractats per un càncer durant el període de creixement, aquest pic es pot alterar. Alguns tractaments poden **reduir la densitat mineral òssia (DMO)**, com dosis altes acumulades de **corticoides** (> 9 g/m² d'equivalent de prednisona) o de **metotrexat** (> 25 g/m²), o una **irradiació cranial** amb dosis acumulades de més de 24 Gy.

Els resultats d'una cohort de més de 7.000 infants supervivents seguits durant vint-i-tres anys **no han mostrat cap augment del risc de fractures**, en comparació del grup de control. Els resultats de diversos estudis epidemiològics en infants, cinc anys després d'un càncer (leucèmia aguda limfoblàstica, limfoma de Hodgkin, tumors sòlids), han estat discordants en termes de reducció de la DMO total o vertebral. Alguns estudis epidemiològics sembla que mostren un augment de la DMO en els anys següents de suspendre el tractament.²

Un dels efectes adversos dels tractaments anti-neoplàstics és l'**osteonecrosi avascular**, sobretot en malucs i genolls. Apareixen sovint durant la quimioteràpia o en els primers anys després d'aquesta. Cursen amb dolor que poden limitar —de vegades totalment— la mobilitat de l'articulació afectada. No se'n coneix el mecanisme, però les dosis altes de corticoides són un conegut factor de risc major.

■ Segones neoplàsies

Anys després d'una primera neoplàsia, els infants que havien rebut una quimioteràpia antineoplàstica o una radioteràpia de vegades es veuen afectats per una altra neoplàsia, histològicament diferent de la de la infància. Les segones neoplàsies malignes són un dels efectes adversos més greus del tractament anti-neoplàstic. La freqüència i el tipus de càncer secundari poden variar segons el diagnòstic inicial (tipus de càncer primari), el tractament administrat i la predisposició genètica.¹³

Segons les dades d'estudis epidemiològics i registres de població de centres de tractament del càncer, entre el 1940 i el 2008, amb prop de 120.000 infants, el risc

relatiu de segon càncer després d'un càncer durant la infància era d'entre 2,1 i 11,2 comparat amb el de la població general. La incidència total, no obstant això, podria ser superior. A partir de les dades recollides entre el 1980 i el 2008 d'un registre alemany, el període mitjà d'aparició d'una segona neoplàsia va ser de **set anys per als tumors sòlids, i de dos anys i mig per als limfomes i les leucèmies**.⁵

Les segones neoplàsies van ser, per ordre de freqüència, tumors del sistema nerviós central, neoplàsies de pell diferents del melanoma, neoplàsies digestives, genitourinàries, de mama o òssies. Les neoplàsies digestives i genitourinàries han estat especialment freqüents en els supervivents de més de 40 anys. El seguiment dels supervivents de càncer en la infància ha mostrat un augment del risc de segona neoplàsia més enllà dels 65 anys.

Diversos estudis epidemiològics i metanàlisis han mostrat un **increment del risc de segona neoplàsia en cas d'exposició a una radioteràpia**, en comparació de la quimioteràpia antineoplàstica sola. Els resultats sobre els riscos de la combinació de radioteràpia i quimioteràpia són contradictoris, però semblen sovint més freqüents que els de la radioteràpia sola. Així, una metanàlisi de 9.312 pacients de diferents edats tractats per una malaltia de Hodgkin va mostrar un augment significatiu del risc de segona neoplàsia després de radioteràpia que després de radioteràpia i quimioteràpia, i un risc més alt després de RT i QT que després de QT sola. En els infants amb malaltia de Hodgkin, la irradiació de la regió del coll es va associar a un augment del risc de càncer de tiroide, en comparació dels infants tractats només amb QT. El risc de càncer tiroïdal va ser més alt i s'estima en prop d'un 1%.²

La radioteràpia cranial augmenta el risc de meningioma, sovint benigne, però la localització del tumor pot dificultar-ne el tractament i es pot associar a complicacions greus.

El risc d'aparició d'un segon càncer i l'augment de la mortalitat per un segon càncer pot augmentar amb els **agents alquilants o l'etopòsid**, de manera proporcional a la dosi, en comparació d'altres supervivents de càncer i després d'un seguiment de trenta anys.

■ Altres seqüeles: neuropsiquiàtriques, renals i fatiga

La **irradiació cranial** intensa s'ha associat a trastorns neuropsiquiàtrics a llarg termini. Com més jove és l'infant i més altes siguin les dosis acumulades d'irradiació cranial o d'irradiació total, les alteracions de les funcions cognitives i les anomalies estructurals del cervell són freqüents. En una metanàlisi de 18 estudis sobre l'estat neuropsicològic posttractament d'infants diagnosticats de càncer hematològic i tractats amb **quimioteràpia**, es van observar deficiències en la capacitat d'atenció, la qual cosa té repercussions

sobre els resultats acadèmics d'aquests infants.¹⁴ Tot i que hi ha poques dades sobre les conseqüències psicossocials a llarg termini dels tractaments antineoplàstics, algunes dades indiquen una relació amb trastorns psíquics, com l'ansietat o la depressió. Ateses les possibles estratègies per pal·liar aquestes deficiències, l'avaluació neuropsicològica pot ser un aspecte integral dels plans d'atenció a llarg termini dels supervivents de càncer infantil.

Les **sals de platí** (el cisplatí i, en menys grau, el carboplatí i l'oxaliplatí) tenen una toxicitat renal que depèn de la dosi i és acumulativa. La **ifosfamida** a dosis altes pot causar lesions renals sovint irreversibles, de vegades després de la primera administració.

D'altra banda, entre un 17% i un 29% dels supervivents d'un càncer poden presentar **fatiga**, la qual pot afectar la qualitat de vida. Un programa d'exercicis estructurat i moderat, com caminar, pot ser útil per millorar la fatiga i reduir l'ansietat.¹⁵

■ Conclusió

En els darrers anys, la millora dels tractaments antineoplàstics ha allargat la supervivència dels infants amb càncer, i cada vegada se'n coneixen més els efectes adversos a llarg termini. En els supervivents d'un càncer durant la infància, la possibilitat d'aparició d'aquests efectes adversos justifica que se segueixi una vigilància especial fins a l'edat adulta, a fi d'adaptar la cura dels pacients i detectar i notificar problemes encara desconeguts. L'enfocament en la millora de la salut i la qualitat de vida és una prioritat. El coneixement dels efectes adversos tardans dels tractaments oncològics en els infants pot ajudar a orientar l'elecció cap als tractaments menys per-

judicials a llarg termini, o a buscar els mitjans per poder-los prevenir, almenys en part.

Bibliografia

1. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, Stein KD, Alteri R, Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:271-89.
2. Traitements des cancers de l'enfance : effets indésirables à long terme. *Rev Prescrire*. 2015; 35(379):348-52.
3. Vetsch J, Fardell JE, Wakefield CE, Signorelli C, Michel G, McLoone JK, et al; ANZ-CHOG survivorship study group. "Forewarned and forearmed": Long-term childhood cancer survivors' and parents' information needs and implications for survivorship models of care. *Patient Educ Couns*. 2016; 22 set.
4. Vetsch J, Rueegg CS, Mader L, Bergstraesser E, Rischewski J, Kuehni CE, et al; Swiss Paediatric Oncology Group. Follow-up care of young childhood cancer survivors: attendance and parental involvement. *Support Care Cancer*. 2016;24:3127-38.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Long term follow up of survivors of childhood cancer. A national clinical guideline. SIGN 132; March 2013. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/132/>
6. Sieswerda E, Font-Gonzalez A, Reitsma JB, Dijkgraaf MG, Heinen RC, Jaspers MW, et al. High hospitalization rates in survivors of childhood cancer: a longitudinal follow-up study using medical record linkage. *PLoS One*. 2016;11:e0159518.
7. Fidler MM, Reulen RC, Winter DL, Kelly J, Jenkinson HC, Skinner R, et al; British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group. Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *BMJ*. 2016; 354:i4351.
8. The teenage and young adult cancer survivor study. Cardiac mortality among 200 000 five-year survivors of cancer diagnosed at 15 to 39 years of age. *Circulation*. 2016; 134:1519-31.
9. Feijen EA, Font-Gonzalez A, van Dalen EC, van der Pal HJ, Reulen RC, Winter DL, et al. Late cardiac events after childhood cancer: methodological aspects of the pan-European study PanCareSurFup. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0162778.
10. Fresneau B, Fayeche C, Butel T, Haddy N, Valteau-Couanet D, Ou P. Treatment-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors: risk factors and follow-up. *Rev Med Interne*. 2016; 14 set.
11. Hutchins KK, Siddeek H, Franco VI, Lipshultz SE. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 4 set.
12. Anderson RA, Davies MC. Preserving fertility in girls and young women with cancer. *BMJ*. 2016; 355:i16145.
13. Kebudi R, Özdemir GN. Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors. *Curr Pediatr Rev*. 2016; 14 nov.
14. Pierson C, Waite E, Pyykkonen B. A meta-analysis of the neuropsychological effects of chemotherapy in the treatment of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1998-2003.
15. Ahmad SS, Reinius MAV, Hatcher HM, Ajithkumar TV. Anticancer chemotherapy in teenagers and young adults: managing long term side effects. *BMJ*. 2016; 354:i4567.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Antivirals d'acció directa en l'hepatitis C: avaluació del risc de reactivació d'hepatitis B i recurrència de carcinoma hepatocel·lular

El mes de desembre l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar

del risc de reactivació d'hepatitis B i de recurrència d'hepatocarcinoma en pacients tractats amb antivirals d'acció directa (AAD) per a l'hepatitis C, arran de l'avaluació d'aquests riscos feta pel Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC).

S'ha conclòs que hi ha dades suficients sobre el risc de reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB) en pacients coinfectats, tractats amb AAD; mentre que per analitzar l'impacte sobre la recurrència d'hepatocarcinoma són necessaris nous estudis. D'acord amb això, l'AEMPS recomana:

- Realitzar serologia del VHB abans de l'inici del tractament amb AAD, així com en els pacients actualment en tractament. El seguiment i tractament dels pacients coinfectats amb els virus de l'hepatitis B i C s'ha de fer segons les guies de pràctica clínica actuals.
- En els pacients sense hepatocarcinoma previ, amb fibrosi avançada (F3) i cirrosi, i resposta viral sostinguda després d'un tractament antiviral, cal

mantenir el monitoratge ecogràfic cada sis mesos per vigilar l'aparició d'un hepatocarcinoma.

- En els pacients infectats per VHC amb un hepatocarcinoma que hagin aconseguit una resposta radiològica completa i siguin candidats a sotmetre's a un tractament antiviral per aconseguir l'erradicació del VHC, com a mesura de pre-

caució, es recomana considerar individualment la relació benefici-risc, tenint en compte la situació clínica del pacient.

Més informació

[Alerta seguretat referència 2016109](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>