

Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w onkologii pediatricznej

Compliance, adherence to therapeutic recommendations in pediatric oncology

Monika Krzysik¹, Anna Wiela-Hojeńska²

¹ 4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

² Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Przestrzeganie zaleceń jest istotnym czynnikiem związanym z powodzeniem terapii. Dla rodziców i dzieci barierą w realizacji schematu leczenia są najczęściej kłopoty życia codziennego, stres i konflikty rodzinne. W przypadku chorób przewlekłych towarzyszy im również niezrozumienie diagnozy, obawy przed efektami ubocznymi i brakiem skuteczności leczenia. Poprawa przestrzegania zaleceń u dzieci zależy od stosowania uproszczonych schematów dawkowania, doustnych płynnych postaci leków o przyjemnym smaku, różnych form przypomnienia o konieczności podania leku, ciągłej edukacji oraz nadzoru farmakoterapii zainicjowanej w relacji z pacjentami i ich opiekunami. (*Farm Współ 2015; 8: 1-6*)

Słowa kluczowe: przestrzeganie/nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych, onkologia pediatriczna

Summary

Adherence is an important factor associated with success of therapy. For parents and children, the barriers to the implementation of the treatment regimen are often the problems of everyday life, stress and family conflicts. Chronic diseases are also accompanied by a lack of understanding of the diagnosis, concerns about side effects of medications and effectiveness of therapy. Improving adherence in children depends on the use of simplified dosing regimens, oral liquid formulations with a pleasant flavor, various forms of reminders for drug administration, continuing education and supervision of the pharmacotherapy initiated in relationship with the patients and their caregivers. (*Farm Współ 2015; 8: 1-6*)

Keywords: adherence/non-adherence, compliance/non-compliance, pediatric oncology

Osiągnięcie zadowalających rezultatów chemioterapii nowotworów u dzieci wymaga stosowania odpowiednich procedur diagnostyczno-terapeutycznych oraz ścisłej współpracy z opiekunem dziecka, który przejmuje odpowiedzialność za prawidłowe wypełnianie zaleceń w okresie nieobjętym hospitalizacją. Przestrzeganie zaleceń przez rodziców i dzieci może odbywać się na zasadach biernego podporządkowania się wymogom terapii (*compliance*), zaangażowania i akceptacji sposobu leczenia wynikających

ze współpracy z lekarzem (*adherence*) lub współdecydowania o wyborze opcji terapeutycznej (*concordance*). Powszechne przekonanie, że rezultaty terapii prowadzonej w warunkach pozaszpitalnych zależą tylko od postaw, zachowań pacjentów i ich rodzin nie odzwierciedla złożonego problemu nieprzestrzegania zaleceń. Przy ocenie stopnia *compliance/adherence* należy również rozważyć czynniki związane z terapią, sytuacją społeczno-ekonomiczną oraz systemem opieki zdrowotnej [1].

Czynniki związane z pacjentem i jego opiekunem oraz terapią

Niepowodzenia w realizacji założeń leczenia onkologicznego mogą być spowodowane powikłaniami chemioterapii. Ich wystąpienie lub nasilenie u dzieci determinują skrajnie młody wiek, wcześniej obserwowane niepożądane działania, zaburzenia eliminacji leku, stosowanie dużych dawek, płeć żeńska, polifarmakoterapia oraz polimorfizm genetyczny [2].

Stwierdzono, że nieprzestrzeganie zaleceń podczas leczenia podtrzymującego w ostrej białaczce limfoblastycznej (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL) stanowi istotny problem kliniczny, dotyczący od 10 do 33% dzieci, który może być przyczyną nawrotu choroby [3,4]. Długotrwałe remisje u dzieci z ALL w grupie standardowego ryzyka wymagają średnio 2,5-letniej codziennej terapii podtrzymującej 6-merkaptopuryną (6-MP) w dawce *p.o.* 50-90 mg/m² oraz stosowania raz w tygodniu metotreksatu (MTX) w dawce 20-40 mg/m². Najczęściej MTX podaje się doustnie, jednak w celu uniknięcia problemu *non-compliance* dopuszcza się podanie domięśniowe [5]. Badanie oceniające stosowanie terapii podtrzymującej wykazało, że u dzieci, które przyjęły mniej niż 90% zleconych dawek 6-MP ryzyko względne nawrotu ostrej białaczki limfoblastycznej było 3,1-krotnie większe w porównaniu do dzieci z lepszą oceną *adherence* [6]. Niebezpieczeństwo wznowy zależało również od pory przyjmowania leków. Było ono kilkakrotnie większe u pacjentów stosujących 6-MP i MTX rano w porównaniu do otrzymujących te leki wieczorem [4].

W celu oceny stopnia *compliance* podczas chemioterapii wymienionymi lekami zaproponowano pomiar stężenia w erytrocytach ich aktywnych metabolitów, w przypadku 6-MP – nukleotydów 6-tioguaniny (6TGN) i 6-metylmerkaptopuryny (MeMP), a MTX – jego poliglutaminianu (MTX-PG). Pomimo przyjmowania przez pacjentów takich samych dawek 6-MP obserwowano znaczne różnice wartości toksycznych stężeń jej metabolitów [4]. Nie wykluczano, że przyczyną mogło być zjawisko *non-compliance*. Problem okazał się jednak bardziej złożony i wymagał odniesienia do zasad farmakogenetyki. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii 6-MP mają bowiem związek z genetycznym polimorfizmem aktywności enzymu S-metylotransferazy tiopuryny (TPMT), uczestniczącej w metabolizmie leku macierzystego oraz jego metabolitu 6-tioguaniny (6-TG) [7]. Kumulacja toksycznych metabolitów u osób o zmniejszonej aktywności TPMT

prowadzi do rozwoju zagrażającej życiu mielosupresji. Nasilone ryzyko działań niepożądanych dotyczy pacjentów dziedziczących allele wariantowe TPMT3*A, TPMT3*C, TPMT*2 [8]. Czy pochodzenie etniczne ma wpływ na występowanie problemów z przestrzeganiem zaleceń w onkologii dziecięcej? Odpowiedź nie jest jednoznaczna. Brak przestrzegania zaleceń podczas terapii 6-MP stwierdzano częściej wśród dzieci Afroamerykanów, Azjatów i Latynosów w porównaniu do białych Amerykanów [3,6]. Jednak według Pollock i wsp. większa śmiertelność pediatrycznej populacji afroamerykańskiej i latynoskiej z ostrą białaczką limfoblastyczną nie miała związku z *compliance*, ale wynikała z różnic farmakogenetycznych warunkujących odpowiedź na chemioterapię [9].

Istotnym utrudnieniem realizacji zaleceń terapeutycznych w onkologii pediatrycznej jest niedostateczna liczba komercyjnych preparatów dostosowanych do potrzeb dzieci. Uzyskanie np. dokładnej pożądanej dawki merkaptopuryny z dostępnej postaci tabletek 50 mg jest bardzo trudne. Dopiero w 2012 roku dopuszczono do obrotu w krajach Unii Europejskiej merkaptopurynę w formie zawiesiny doustnej o smaku malinowym (Xaluprine), która umożliwia dozowanie z dokładnością do 2 mg [10].

Ryzyko wznowy choroby nowotworowej na skutek niewłaściwej realizacji zaleceń wskazuje, że ocena przestrzegania reżimu terapeutycznego powinna stanowić dodatkowy czynnik prognostyczny w ostrej białaczce limfoblastycznej u dzieci [11]. Według raportu WHO przestrzeganie zaleceń terapeutycznych wśród dzieci i nastolatków wynosi od 43% do 100%, średnio 58% w krajach rozwiniętych. U niemowląt i małych dzieci zależy od zdolności rodzica lub opiekuna do właściwego zrozumienia i postępowania według wytycznych, natomiast starsze dzieci uczą się postępowania terapeutycznego pod kontrolą opiekuna [1]. W warunkach domowych zapominanie o konieczności podania leku dziecku wynikające z roztargnienia rodzica jest najczęstszą przyczyną *non-adherence*. Odstępstwa od zaleceń mają również związek ze znaczną ceną leku, niechęcią do postaci preparatu, obawą przed wystąpieniem działań niepożądanych, poprawą samopoczucia i zdrowia dziecka, barierą emocjonalną oraz brakiem wiary w skuteczność zleconego leczenia [12].

Realizację zaleceń terapeutycznych w onkologii pediatrycznej często zakłócają błędy popełniane podczas podania leku. Analiza dokumentacji medycznej 117 wizyt ambulatoryjnych w jednej z klinik onkologii

dziecięcej wykazała 22 rodzaje błędów farmakoterapii. 64% pomyłek dotyczyło zlecenia lekarskiego, natomiast 27% niewłaściwego stosowania leku w domu. W tym drugim przypadku ponad połowa nieprawidłowości stanowiła zagrożenie zdrowia i życia pacjenta [13]. W innym badaniu na 242 podania leku w domu 72 były niepoprawne. Za najbardziej niebezpieczne uznano: umieszczenie na bezpośrednim opakowaniu metotrekstatu błędnej instrukcji dotyczącej jego podania, która zawierała wskazanie: 8 tabletek na dzień zamiast raz w tygodniu. W opinii rodziców błędy farmakoterapii wynikają między innymi z niezrozumienia instrukcji stosowania leku, szczególnie dotyczącej zmiany dawkowania, sprzecznych informacji pochodzących od różnych pracowników opieki medycznej, nieprzebrania pory podawania leku z uwzględnieniem rytmu dobowego, rodzaju posiłku, innych zażywanych leków, podawania leku przez różnych członków rodziny bez pewności, czy dziecko już go nie otrzymało [14].

Badanie wiedzy o lekach i potrzebach informacyjnych rodziców lub opiekunów dzieci przyjmujących doustną chemioterapię wykazało, że wśród 55 ankietowanych 78% było świadomych negatywnych skutków, ale jednocześnie nie stosowało zaleconych przez personel medyczny wszystkich metod ostrożności obchodzenia się z cytostatykami. Poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych był wysoki w opinii 69,1% rodziców, którzy nie pominęli żadnej dawki leku. Większość z nich doświadczyła jednak problemów z podawaniem chemioterapii. Najczęściej były one związane z odmową przyjęcia leku przez dziecko, techniką otwierania/zamykania opakowania leku oraz schematem dawkowania. Poza jednym wyjątkiem żaden z rodziców nie wspominał o roli farmaceuty w udzielaniu informacji o lekach. Pochodziły one głównie od specjalistycznego personelu pielęgniarskiego, a w warunkach pozaszpitalnych z Internetu [15].

Szczególną grupę pacjentów w onkologii pediatrycznej stanowią nastolatki. Choroba nowotworowa przypada u nich w okresie intensywnych zmian dotyczących kształtowania osobowości, wizerunku i poszukiwania większej autonomii. Związane z chorobą ograniczenia uczestniczenia w życiu społecznym oraz lęk, przygnębienie, agresja, poczucie winy i krzywdy wpływają niekorzystnie na ich samoocenę, przez co stopień przestrzegania zaleceń w tej grupie jest znacznie gorszy w porównaniu do młodszych lub starszych osób, nawet w przypadku zastosowania podobnych protokołów terapeutycznych [5].

W grupie nastolatków z ALL lub chorobą Hodgkina zaobserwowano, że czynniki demograficzne takie, jak: wiek, płeć oraz czas trwania, ciągłość, złożoność terapii, zaangażowanie rodziców nie wpływały istotnie na *adherence*. Niepowodzenie w przystosowaniu się do schematu terapeutycznego miało podłoże psychologiczne. Regularne przyjmowanie leków stanowiło trudność wśród nastolatków z gorszą znajomością przyczyn choroby i rokowania, a także słabszą oceną własnej podatności na leczenie [16].

Według Taddeo i wsp. pozytywny wpływ na przestrzeganie zasad farmakoterapii w okresie dojrzewania ma wsparcie rodziny, przyjaciół, wewnętrzne poczucie kontroli sytuacji, leczenie przynoszące natychmiastowe rezultaty, świadomość rodziców dotycząca powagi choroby i ich przekonanie o skuteczności terapii oraz empatia lekarza. Negatywny efekt wywierają natomiast krytyczne opinie starszych kolegów, konflikty rodzinne, politerapia, niepożądane działania leków oraz wypieranie myśli o chorobie [17].

Czynniki ekonomiczne i społeczne

Nieprzebranie zaleceń terapeutycznych często uwarunkowane jest trudną sytuacją ekonomiczną rodziny, szczególnie w krajach rozwijających się. Stanowi ona istotny czynnik prognostyczny i determinujący *adherence* wśród dzieci z chorobą nowotworową. Ich rodziców nierzadko bowiem dotyka problem utraty pracy, a zbyt duże koszty bezpośrednie i pośrednie terapii są przyczyną rezygnacji z niej [1]. Ważny jest stan odżywienia chorych onkologicznie. Decyduje on o intensywności leczenia lub wręcz warunkuje prowadzenie radykalnej terapii przeciwnowotworowej. Nieprawidłowe żywienie oraz zaburzenia w stanie odżywienia (niedożywienie/wyniszczenie nowotworowe) mogą negatywnie wpływać na czynność układu immunologicznego, zwiększać ryzyko zakażeń i niebezpieczeństwo powikłań pooperacyjnych. Ponadto obniżają one tolerancję terapii onkologicznej, osłabiają odbudowę uszkodzonych komórek oraz mogą być przyczyną przedwczesnego zgonu. Niedojżywienie wpływa na wydłużony okres powrotu do zdrowia. Szacuje się, że czas pobytu w szpitalu osób niedożywionych jest o 40-70% dłuższy w stosunku do pacjentów odżywionych prawidłowo [18]. Niski status ekonomiczny rodzin chorych dzieci wymaga zatem wielokierunkowych działań w zakresie pomocy finansowej, organizacji transportu, edukacji rodziców oraz wsparcia psychologicznego.

Czynniki związane z systemem opieki zdrowotnej

Optymalna strategia postępowania u dzieci z chorobami nowotworowymi została określona w protokołach diagnostyczno-terapeutycznych zaaprobowanych przez krajowe lub międzynarodowe towarzystwa naukowe. W praktyce klinicznej wybór właściwej terapii nie zawsze jest łatwy i jednoznaczny, jednak przestrzeganie wytycznych prowadzi do lepszych rezultatów w zakresie poprawy zdrowia [19,20]. Decyzja o zastosowaniu danego programu leczenia uzależniona jest od rozpoznania grupy ryzyka, do której kwalifikuje się pacjent w oparciu o objawy kliniczne, wyniki badań diagnostycznych i wstępną reakcję na leczenie. Jedno z retrospektywnych badań dokumentacji medycznej połączone z analizą kwestionariuszy wypełnianych przez lekarzy onkologów wykazało, że klasyfikacja do grupy wysokiego ryzyka ALL u 82 ze 164 indonezyjskich dzieci opierała się na niekompletnych kryteriach oceny. W opinii ankietowanych lekarzy główne przyczyny odstąpienia od protokołu diagnostyczno-terapeutycznego miały charakter pozamedyczny związany z niewykupieniem leku, brakiem motywacji oraz możliwości finansowych rodziny [20]. Badanie de Oliveira i wsp. wykazało, że decyzja o odstawieniu chemioterapii u 41 dzieci nie spełniała kryteriów protokołu i w 21 przypadkach została podjęta przez krewnych pacjenta bez konsultacji medycznej, a w 20 przez personel lekarski [19].

Komunikacja między lekarzem a opiekunem dziecka oparta na zaufaniu jest podstawą współpracy w zakresie przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Wśród 69 lekarzy, którzy odpowiedzieli na ankietę oceniającą zakres ich wiedzy na temat przestrzegania zleconej farmakoterapii przez rodziny chorych dzieci, 45% było przekonanych, że rodzice zawsze właściwie podają leki, 75% zapewniło o braku samodzielnej modyfikacji dawki przez rodziców ze względu na niepożądane działania leku, tylko 14% zapytało rodziców, czy podają zlecone leki, a 7% czy zmieniali bez konsultacji dawkowanie leku [20]. Badanie przeprowadzone w populacji egipskiej wykazało natomiast, że zaufanie do onkologa miało 20% rodziców w grupie przestrzegającej zaleceń, w tym 14% ufało również innym pracownikom ochrony zdrowia, a tylko 7% w grupie nieprzestrzegającej zaleceń. Głównym czynnikiem budującym zaufanie między lekarzem a opiekunem pacjenta okazał się sposób przekazywania i jakość informacji o chorobie i leczeniu. Rodzice, którzy

spotkali się z dostępnością onkologa, jego uprzejmym i wyczerpującym wyjaśnieniem wszelkich obaw i wątpliwości, byli bardziej skłonni zawierzyć lekarzowi [21].

Strategie mające na celu poprawę przestrzegania zaleceń w onkologii pediatrycznej

Dowody naukowe świadczące o uzyskaniu remisji w terapii przeciwnowotworowej dzięki przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych mają charakter pośredni, ale przekonujący. Wypracowanie skutecznych metod poprawiających ten proces powinno stać się priorytetem interdyscyplinarnych zespołów opieki medycznej przy udziale rodziców chorych dzieci [14].

Dobrym sposobem poprawy *adherence* okazało się prowadzenie przez rodziców dzienniczka kontroli leczenia, który stanowił przypomnienie o konieczności podania leku i harmonogramie wizyt w szpitalu. 3-letnie przeżycie wolne od choroby było większe w grupie dzieci matek o średnim lub wyższym wykształceniu, które prowadziły dzienniczek lekowy w porównaniu do grupy kontrolnej, której zapewniono tylko program edukacyjny dotyczący terapii (62% vs. 29%, $p = 0,04$). Różnic nie zaobserwowano w grupie dzieci matek z niższym wykształceniem [22].

Howard i wsp. poza edukacją zaproponowali krótką ocenę *adherence* za pomocą następujących pytań otwartych skierowanych do rodziców dzieci z ALL: Ile tabletek merkaptopuryny przyjmuje dziecko każdego dnia? O jakiej porze je przyjmuje? Czy są podawane z napojami lub jedzeniem? Ile dawek leku zostało pominiętych w minionym tygodniu? [23].

W populacji nastolatków poprawę *adherence* uzyskano dzięki wykorzystaniu komputerowej gry motywacyjnej *Re-Mission* (www.re-mission.net), w której gracze kontrolowali i zwalczali nanorobota, znajdującego się w trójwymiarowych ciałach pacjentów z diagnozą ALL. Gra została zaprojektowana w celu rozwiązywania problemów behawioralnych opisanych w piśmiennictwie, które są kluczowe dla optymalnego udziału pacjenta w terapii przeciwnowotworowej [24].

W zachowaniu reżimu terapeutycznego mogą być również pomocne nowoczesne technologie. Amerykańskie Towarzystwo Farmaceutyczne (*American Pharmacists Association, APhA*) przekonuje do korzystania ze specjalnych aplikacji przygotowanych dla systemów operacyjnych smartfonów z myślą o chorych z trudnościami w regularnym stosowaniu leków [25]. W badaniu Dayer i wsp. wśród testowanych

Tabela I. Czynniki wpływające na poprawę przestrzegania zaleceń w populacji pediatrycznej dotyczące lekarzy oraz pacjentów onkologicznych i ich opiekunów [14,28]

Table I. Factors affecting the improvement of adherence in the pediatric population for the physicians and oncological patients and their caregivers [14,28]

Lekarz	Pacjenci i ich opiekunowie
zlecenie leków podawanych raz lub dwa razy na dobę	wprowadzenie do codziennej rutyny czynności przyjmowania leków o stałej porze (np. po myciu zębów, przed posiłkiem)
zapewnienie pisemnej informacji o zleconych lekach, instrukcji ich stosowania oraz postępowania na wypadek wątpliwości związanych z terapią	umieszczenie instrukcji dotyczącej sposobu stosowania i schematu dawkowania leków oraz postępowania na wypadek przedawkowania w widocznym miejscu (np. na szafce z lekami lub lodówce)
omówienie kwestii bezpieczeństwa stosowanych leków	notowanie w trakcie wizyty lekarskiej
przeszkolenie wszystkich członków rodziny zaangażowanych w podawanie leku i korzystanie przy tym z wiedzy członków zespołu terapeutycznego, farmaceuty	prowadzenie kalendarza wizyt lekarskich, kalendarza lekowego, stosowanie kasetek, dozowników lekowych, elektronicznych form przypominania o konieczności podania leku
omówienie kosztów farmakoterapii, rozważenie możliwości finansowych rodziny (przepisywanie leków generycznych, gdy jest to możliwe)	utworzenie wzajemnej grupy wsparcia wśród rodziców chorych dzieci w formie czatu lub listy dyskusyjnej
podsumowanie każdej wizyty lekarskiej w formie wydruku, e-maila oraz wsparcie rodziców za pośrednictwem strony internetowej, poczty e-mail prowadzonej przez onkologów i hematologów	przeznaczenie drobnych nagród (np. naklejek) dla dzieci, które same przypominają o porze przyjmowania leków

aplikacji najbardziej pozytywną ocenę pod względem funkcjonalności uzyskały *MyMedSchedule*, *MyMeds* i *RxmindMe*. Rozpowszechnienie powyższej metody staje się według APhA nowym wyzwaniem dla farmaceutów [26]. Stosowanie aplikacji dla poprawy *adherence* w terapii przeciwnowotworowej może okazać się szczególnie użyteczne dla nastolatków i rodziców chorych dzieci.

Proces *adherence* wśród dzieci i ich rodzin, które pokonały nowotwór nie kończy się wraz z odstawieniem chemioterapii. Są bardziej narażone na wystąpienie wtórnych nowotworów, osteoporozy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych w późniejszym wieku. Przestrzeganie rekomendacji dotyczących prawidłowej diety i aktywności fizycznej może w znacznym stopniu wyeliminować lub zmniejszyć ryzyko wystąpienia tych schorzeń [27].

Istotne jest także wprowadzenie standardów edukacyjnych dla lekarzy i rodzin chorych dzieci (Tabela I) [14,28]. Promowanie przestrzegania zaleceń powinno stać się nieodłącznym elementem farmakoterapii, zwłaszcza wśród rodzin pacjentów onkologicznych populacji pediatrycznej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

Monika Krzysik

4 Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

ul. Rudolfa Wegiła 5; 50-981 Wrocław

ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław

☎ (+48 71) 784 06 01

✉ monikakrzysik.ap@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization. Geneva, 2003.
2. Rieder MJ, Carleton B. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in children. *Front Genet* 2014;5:78-88.
3. Bhatia S, Landier W, Shangquan M i wsp. Nonadherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in Hispanic and non-Hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:2094-101.
4. Schmiegelow K, Glomstein A, Kristinsson J i wsp. Impact of morning versus evening schedule for oral methotrexate and 6-mercaptopurine on relapse risk for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(2):102-9.
5. Agarwal BR, Perilongo G, Wacker P i wsp. SIOP Educational Book. SIOP, Geneva 2006.
6. Bhatia S, Landier W, Hageman L i wsp. Adherence to oral 6-mercaptopurine in African American and Asian children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014;14. pii: blood-2014-01-552166 [Abstrakt].
7. Wheeler HE, Maitland ML, Dolan ME i wsp. Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nat Rev Genet.* 2013;14(1):23-34.
8. Niedzielska E, Niedzielska M, Chybicka A. Allelic variants of TPMT and the risk of leucopenia and neutropenia in patients treated for acute leukaemia. *Med Wieku Rozwoj* 2009;13(3):180-6.
9. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM i wsp. Racial differences in the survival of childhood B precursor acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:813-23.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Xaluprine <http://www.ema.europa.eu>
11. International Society of Paediatric Oncology SIOP XXXXII Congress Boston, United States October 21–24, 2010 SIOP Abstracts. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:775-1014.
12. Jankowska AK, Kaczocha M. Compliance i adherence w onkohematologii dziecięcej. *Psychoonkologia* 2012;2:49-54.
13. Walsh KE, Dodd KS, Seetharaman K i wsp. Medication errors among adults and children with cancer in the outpatient setting. *J Clin Oncol* 2009;27:891-6.
14. Walsh KE, Roblin DW, Weingart SN i wsp. Medication errors in the home: a multisite study of children with cancer. *Pediatrics* 2013;131(5):e1405-14.
15. Christiansen N, Taylor KMG, Duggan C. Oral chemotherapy in pediatric oncology in the UK: problems, perceptions and information needs of parents. *Pharm World Sci* 2008;30:550–555.
16. Tamaroff MH, Festa RS, Adesman AR i wsp. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. II. Clinical and psychologic correlates. *J Pediatr* 1992;120:812-7.
17. Taddeo D, Egedy M, Frappier JY. Adherence to treatment in adolescents. *Paediatr Child Health* 2008;13(1):19–24.
18. Co-Reyes E, Li R, Huh W i wsp. Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: causes, consequences, and interventions. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 15(59):1160-7.
19. de Oliveira BM, Macedo Valadares MT i wsp. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(3):185-9.
20. Sitaresmi MN, Mostert S, Sutaryo CM i wsp. Health-Care providers' compliance with childhood acute lymphoblastic leukemia protocol in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(6):732-6.
21. El Malla H, Ylitalo Helm N, Wilderäng U i wsp. Adherence to medication: A nation-wide study from the Children's Cancer Hospital, Egypt. *World J Psychiatry* 2013;3(2):25-33.
22. Sitaresmi MN, Mostert S, Gundy CM i wsp. A medication diary-book for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Indonesia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(10):1593-7.
23. Howard SC, Pui CH, Ribeiro RC. Components of cure: treatment of acute lymphoblastic leukemia in Indonesia and other low-income countries. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51(6):719-21.
24. Kato PM, Cole SW, Bradlyn AS i wsp. A video game improves behavioral outcomes in adolescents and young adults with cancer: a randomized trial. *Pediatrics* 2008;122:e305-17.
25. <http://www.pharmacist.com/>
26. Dayer L, Heldenbrand S, Anderson P i wsp. Smartphone medication adherence apps: potential benefits to patients and providers. *J Am Pharm Assoc* 2013;53(2):172-81.
27. Robien K, Ness KK, Klesges LM i wsp. Poor adherence to dietary guidelines among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30(11):815-22.
28. Gardiner P, Dvorkin L. Promoting medication adherence in children. *Am Fam Phys* 2006;74:793-8.