LIJEČENJE MOKRAĆNIH INFEKCIJA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI: UČINAK EDUKACIJSKE INTERVENCIJE NA INDIKATORE KVALITETE PROPISIVANJA

Vojvodić, Željko

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:765413

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Željko Vojvodić

LIJEČENJE MOKRAĆNIH INFEKCIJA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI: UČINAK EDUKACIJSKE INTERVENCIJE NA INDIKATORE KVALITETE PROPISIVANJA

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA
U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Željko Vojvodić

LIJEČENJE MOKRAĆNIH INFEKCIJA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI: UČINAK EDUKACIJSKE INTERVENCIJE NA INDIKATORE KVALITETE PROPISIVANJA

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Disertacija je izrađena na Medicinskom fakultetu Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.

Istraživanje je obavljeno u četrdeset dvjema ordinacijama obiteljske medicine, u svim regijama Republike Hrvatske.

Disertacija sadrži 132 stranice, 13 tablica, 3 slike.

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Suzani Mimici Matanović na svesrdnoj pomoći, usmjeravanju i savjetovanju te bodrenju i poticanju tijekom cjelokupnog razdoblja istraživanja te pri izradi ovoga rada.

Zahvaljujem g. Damiru Popoviću, voditelju informatičke tvrtke Vegasoft d. o. o., Ičići, i g. Draženu Đukiću, projektnom menadžeru tvrtke MCS Grupa d. o. o., Zagreb, za pomoć u prikupljanju i dostavljanju podataka o potrošnji antibiotika od liječnika koji su prihvatili sudjelovanje u istraživanju.

Posebnu zahvalnost dugujem g. Damiru Popoviću za pomoć pri preliminarnoj obradi podataka.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Mirti Benšić, voditeljici Katedre za teoriju vjerojatnosti i matematičku statistiku Odjela za matematiku te prof. dr. sci. Vesni Ilakovac i prof. Kristini Kralik, s Katedre za biostatistiku Medicinskog fakulteta u Osijeku na korisnim primjedbama o statističkoj obradi podataka.

Kolegicama i kolegama sudionicima istraživanja zahvaljujem na kolegijalnosti, iskrenom interesu i motivaciji te utrošenom vremenu za proučavanje edukacijskog materijala i dostavljanja povratnih odgovora na anketu o razumijevanju ključnih poruka edukacije.

Supruzi Nadi i sinu Milovanu zahvaljujem na razumijevanju i strpljenju te ohrabrivanju i potpori koju su mi pružali tijekom dugog razdoblja istraživanja i pisanja disertacije.

SADRŽAJ

1 UVOD ……... 1

1.1 Važnost istraživanja mokraćnih infekcija za obiteljsku medicinu 1

1.2 Klinička slika mokraćnih infekcija 2

1.3 Prevalencija mokraćnih infekcija u općoj populaciji 2

1.4 Klasifikacija mokraćnih infekcija 3

1.5 Etiologija mokraćnih infekcija 5

1.6 Patogeneza mokraćnih infekcija 5

1.7 Antimikrobna rezistencija 6

1.8 Mehanizmi nastanka rezistencije i dinamika širenja 8

1.9 Praćenje rezistencije na globalnoj i regionalnoj razini 9

1.10 Antimikrobna rezistencija u Hrvatskoj 13

1.11 Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj 16

1.12 Rezistencija uzročnika mokraćnih infekcija u izvanbolničkoj sredini 20

1.13 Dijagnostika nekompliciranih mokraćnih infekcija 23

1.14 Liječenje nekompliciranih mokraćnih infekcija 25

1.15 Selekcijski pritisak cefalosporina i fluorokinolona i kolateralna šteta 26

1.16 Empirijska terapija mokraćnih infekcija 28

1.17 Antibiotici prve linije u terapiji nekompliciranih infekcija 29

1.17.1 Nitrofurantoin 29

1.17.2 Fosfomicin 31

1.17.3 Sulfametoksazol-trimetoprim 34

1.18 Edukacijske intervencije za poboljšanje propisivanja 35

1.19 ESAC indikatori kvalitete propisivanja ……. 40

1.20 Kontinuirana edukacija kao mjera za ispravljanje neracionalnog propisivanja 43

2 HIPOTEZA …….. ……..…. 45

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA ……...……..... 46

4 ISPITANICI I METODE ……... 47
4.1 Etička prihvatljivost.....47
4.2 Tijek istraživanja 47
4.3 Edukacijska intervencija.....49
4.4 Uzorak 50
4.5 Statistička obrada.....51
5 REZULTATI …… 53
5.1 Dobna i spolna struktura populacije u skrbi timova obiteljske medicine.....53
5.2 Potrošnja antibiotika u nekompliciranom cistitisu prije i poslije edukacijske intervencije 54
5.3 Usporedba potrošnje antibiotika s indikatorima kvalitete propisivanja 65
5.4 Potrošnja antibiotika s obzirom na završenu specijalizaciju i duljinu radnog staža liječnika 65
5.5 Analiza odgovora liječnika na upitnik o razumijevanju edukacije.....67
6 RASPRAVA …….…….. 72
6.1 Ukupna potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije 72
6.2 Učinak edukacijske intervencije na promjenu obrasca propisivanja za mokraćne infekcije ……..….. 74
6.3 Varijabilnost u propisivanju antibiotika te usklađenost s preporukama antimikrobnih smjernica …… 77
6.4 Varijabilnost u propisivanju antibiotika s obzirom na indikatore kvalite. …….. 84
6.5 Povezanost propisivanja antibiotika sa završenom specijalizacijom iz obiteljske medicine i duljinom radnog staža …… 89
6.6 Propisivanje antibiotika prve linije u terapiji mokraćnih infekcija …….. 91
6.7 Analiza odgovora na upitnik o razumijevanju edukacije …… 99
7 ZAKLJUČCI ……..... 101
8 SAŽETAK …….…… 102
9 SUMMARY …….....…….. 103

10 LITERATURA ……..105
11 ŽIVOTOPIS ……..…. 130
12 PRILOZI ……..…..134

POPIS KRATICA

AMZH – Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

APQI – engl. a*ntibiotic prescribing quality indicators* – indikatori kvalitete propisivanja

ATK DDD – Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija, definirane dnevne doze

CI – rasponi pouzdanosti (engl. *confidence intervals*)

EARSS Net – engl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance*

EC50 – koncentracija pri kojoj se postiže polovica maksimalnog učinka (engl. *half maximal effective concentration*)

EMBASE – engl. *Excerpta Medica Database*

ESAC Net – engl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*

ESBL *E. coli* – beta-laktamaze proširenog spektra (engl. *extended spectum beta-lactamase*s)

EUA – Europsko urološko udruženje (engl. *European Urology Association*)

FDA – Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

GAP – Globalni akcijski plan Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *Global Action Plan*)

GARSS – Svjetski sustav za praćenje rezistencije (engl. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*)

HALMED – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HR – omjer rizika (engl. *hazard ratio*)

HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IBC – engl. *intracellular bacterial communities*

ICPC 2 – Međunarodna klasifikacija bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, druga revizija (engl. *International Classification of Primary Care*)

IDSA – Američko udruženje za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America*)

ISKRA – Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike Ministarstva zdravstva

MCR – engl. *mobilised colistin resistance* genotype

MKB 10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i uzroka smrti, 10. revizija

MRSA – engl. *methicyllin-resistant Staphylococcus aureus*

PRIS – engl. *Primary Care Record of Infections in Sweden*

QRDR – determinirajuće regije fluorokinolonske rezistencije (engl. *quinolone resistance determing regions*)

RR – relativni rizik (engl. *relative risk*)

SMART – engl. *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*

STAR-PU – standardizirana jedinica praćenja propisivanja (engl. *Specific Therapeutic Group Age-Sex Weightings-related Prescribing Unit*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

UPEC *E. coli* – uropatogena *Escherichia coli* (engl. *Uropatogenic E. coli*)

WEF – Svjetski ekonomski forum (engl. *World Economic Forum*)

POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Klasifikacija komplicirajućih čimbenika uroloških infekcija ……..... 4
Tablica 1.2. Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj …….…. 16
Tablica 1.3. Usporedba izvanbolničke potrošnje antibiotika za mokraćne infekcije između Hrvatske i šest zemalja EU …….….. 18
Tablica 5.1. Dobna i spolna struktura populacije u skrbi liječnika obiteljske medicine .. 53
Tablica 5.2. Ukupna potrošnja antibiotika prije i poslije intervencije …….. 55
Tablica 5.3. Potrošnja antibiotika prve linije prije i poslije intervencije …….. 57
Tablica 5.4. Potrošnja fluorokinolona prije i poslije intervencije ……..… 58
Tablica 5.5. Rezultati Wilcoxonova testa ranga i predznaka za potrošnju tri skupine antibiotika prije i poslije intervencije …….……... 59
Tablica 5.6. Potrošnja nitrofurantoina prije i poslije intervencije ……..... 61
Tablica 5.7. Potrošnja fosfomicina prije i poslije intervencije …….……. 62
Tablica 5.8. Potrošnja sulfametoksazol trimetoprima prije i poslije intervencije …..…... 63
Tablica 5.9. Rezultati Wilcoxonova testa ranga i predznaka za potrošnju tri antibiotika prve linije prije i poslije intervencije …….…….. 64
Tablica 5.10. Rezultati Mann-Whitneyjeva U testa za potrošnju antibiotika prema duljini radnog staža …….….... 66
Tablica 5.11. Rezultati Mann-Whitneyjeva U testa za potrošnju antibiotika prema završenoj specijalizaciji ……...…..…66
Tablica 5.12. Postotci točnih odgovora liječnika prema duljini radnog staža ……....67
Tablica 5.13. Postotci točnih odgovora liječnika prema završenoj specijalizaciji ……..…67

POPIS SLIKA

Slika 1.1. Neosjetljivost *E. coli* na antibiotike 2000. – 2018. …… 14
Slika 1.2. Neosjetljivost *K. pneumoniae* na antibiotike 2000. – 2018. ……..… 15
Slika 1.3. Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj 2005. – 2014. …... 18

1 UVOD

1.1 Važnost istraživanja mokraćnih infekcija za obiteljsku medicinu

Nekomplicirane se mokraćne infekcije svakodnevno susreću u praksi obiteljske medicine, relativno se jednostavno dijagnosticiraju i liječe, a najčešće imaju blagi tijek i povoljnu prognozu. Postojeći su antibiotici još uvijek manje ili više učinkoviti, a komplikacije (pijelonefritis) relativno rijetke. Simptomi prema kojima se lako prepoznaju opisani su još u doba Hipokrata. Mikrobiološka etiologija i patofiziološki mehanizmi razjašnjeni su još u 19. stoljeću, a osnovna načela antimikrobnog liječenja sredinom prošlog stoljeća. Zašto je ipak potrebno produbiti razumijevanje i proširiti znanje novijim spoznajama? Istraživanja provedena proteklih dvadesetak godina jasno upućuju na potrebu velikih promjena u dosadašnjem pristupu toj problematici: od promjene i nadopune paradigme o uzročnoj povezanosti bakterija u mokraćnom mjehuru s infekcijom preko pristupa dijagnostici i procjeni vjerojatnosti povoljnog terapijskog ishoda do antibiotskog liječenja, odnosno prestanka upotrebe nekoliko velikih skupina antibiotika. Mokraćne su infekcije bile predmetom opsežnih istraživanja i u prošlosti, ali ostale su to i danas. Još od početaka ekstenzivne primjene antibiotika, u 50-im godinama prošloga stoljeća, u desetcima tisuća radova opisani su i istraženi gotovo svi aspekti te problematike: od spektra uzročnika i osjetljivosti preko patogeneze i komplikacija do razmatranja različitih terapijskih modaliteta i njihove pouzdanosti s obzirom na relativnost antimikrobne učinkovitosti ili neučinkovitosti. Potreba za istraživanjem postoji i danas unatoč impresivnom opusu opažanja, činjenica i manje ili više pouzdanih dokaza, zbog novog razumijevanja etiologije i patogeneze te širenja rezistentnih mikroorganizama koji iz temelja mijenjaju pretpostavke uspješnosti liječenja. Odrednica „bakteriurije“, primjerice, nekadašnje temeljne pretpostavke dijagnoze i liječenja mokraćnih infekcija, s kriterijem kvantificiranja od 10^5, promijenio se od „značajne“ u „od povijesnog značaja“ (1).

Suvremeni je pristup toj problematici dvojak: i) ističe važnost dijagnostike u procjeni postojanja i mogućih implikacija komplicirajućih čimbenika na ishod liječenja te ii) s obzirom na visoku razinu rezistencije, „razmišlja“ jedan korak unaprijed, nastojeći što dulje očuvati učinkovitost antibiotika prve linije, uz istodobno potpuno izbjegavanje antibiotika s visokim potencijalom stvaranja rezistencije. Oba se pristupa razvijaju usporedno, mijenjajući polako stavove, iskustva, stručne kriterije i „tradiciju propisivanja“ liječnika širom svijeta. Najveći dio pacijenata s mokraćnim infekcijama posjećuje obiteljske liječnike koji liječe i prate većinu tih

epizoda, bez upućivanja u sekundarnu zdravstvenu zaštitu. Oko 11 % žena imalo je simptome cistitisa najmanje jednom tijekom godine, prema Butleru i sur., a oko 3 % u trima ili više navrata (2). Unatoč jednostavnosti dijagnostike i postojanju relativno ujednačenih smjernica o antibioticima prve linije, u europskim su zemljama prisutne vrlo velike razlike u pogledu kriterija pozitivnosti mikrobiološke kulture urina, izbora antibiotika i praćenja učinkovitosti (3).

1.2 Klinička slika mokraćnih infekcija

Infekcije su donjeg mokraćnog trakta karakteriziraju lokalni simptomi iritacije: urgencija, pečenje, suprapubična bol i učestalo mokrenje, u pravilu bez simptoma ili s minimalnim općim simptomima (visoka temperatura, tresavica i sl.). U podlozi je simptoma pojačano umnažanje i lokalna invazija stijenke mokraćnog mjehura patogenim bakterijama. S obzirom na visoku prevalenciju u općoj populaciji, te se infekcije smatraju najčešćim bakterijskim bolestima čovjeka te jednim od najčešćih razloga za propisivanjem antibiotika (4), što ujedno znači da su i jedan od glavnih razloga nastanka i širenja antimikrobne rezistencije, prvenstveno u izvanbolničkoj sredini. Stoga je za pravilno liječenje, racionalizaciju potrošnje antibiotika i smanjivanje rizika nastanka višestruko rezistentnih mikroorganizama neophodno pravilno razumijevanje njihove patogeneze, okolnosti u kojima nastaju te čimbenika koji ih usložnjavaju.

1.3 Prevalencija mokraćnih infekcija u općoj populaciji

Procjenjuje se da na godišnjoj razini simptome urinarnog infekta ima oko 10 – 15 % žena, odnosno da je prevalencija tijekom života oko 50 % (5-7). Prema nekim procjenama, godišnje se u svijetu registrira oko 150 milijuna slučajeva (8). Ti podatci dovoljno govore o javnozdravstvenoj važnosti i ekonomskim posljedicama za cjelokupan zdravstveni sustav i bez dodatnog opterećenja zbog neučinkovitosti antibiotika i bolničkih komplikacija. Prevalencija mokraćnih infekcija u Hrvatskoj iznosila je prema istraživanju Jovanovića i sur. u 2004. g. 49,7/1000 pacijenata, od čega za nekomplicirani cistitis 38,2/1000 (9). Prema podatcima Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa, u ordinacijama obiteljske medicine registrirano je u 2014. g. 228 313/10 187 976 kontakata zbog cistitisa, što iznosi 2,24 % ukupnog broja kontakata sa zdravstvenom službom. Zdravstveno statistički podatci objedinjuju sve oblike

registriranih kontakata: posjete liječniku, propisivanje elektroničkih recepata, telefonski pozivi i sl. (10).

Pacijenti s tim problemima obraćaju se liječnicima iz nekoliko medicinskih disciplina: obiteljskim liječnicima, ginekolozima, internistima, pedijatrima, infektolozima i urolozima, zbog čega je za optimalno liječenje potrebno u slučajevima nekompliciranih infekcija što veće ujednačavanje pristupa, a u slučajevima kompliciranih infekcija što bolja interdisciplinarna koordinacija. U svim navedenim strukama antimikrobne smjernice imaju zajedničke ključne preporuke: što ranije jasno odvajanje nekompliciranih i kompliciranih slučajeva te algoritme liječenja koji za jednostavne sporadične cistitise predviđaju vrlo mali izbor antibiotika. U bolničkoj zdravstvenoj zaštiti najčešće se susreću infekcije udružene s urinarnim kateterima koje prema podatcima iz SAD-a čine oko 2/3 (75 %) svih bolničkih urinarnih infekcija (11). Najveća je incidencija cistitisa u skupini mladih, spolno aktivnih žena, između 18 i 24 godine. U oko 25 % slučajeva u toj podskupini simptomi spontano prestaju i bez antibiotika, a oko 25 % slučajeva prelazi u rekurentne infekcije (1). U muškaraca je prevalencija znatno manja nego u žena. Najčešće se infekcije javljaju u starijih muškaraca te u prisutnosti strukturnih uroloških abnormalnosti (kamenci, strikture i sl.).

1.4 Klasifikacija mokraćnih infekcija

Klasifikacija se mokraćnih infekcija temelji na anatomskoj lokalizaciji i patofiziološkim značajkama, a prema kriterijima Europske urološke asocijacije (EUA, prema engl. *European Urological Association*) još i na intenzitetu simptoma (12). Prema anatomskoj lokalizaciji dijele se na infekcije donjeg i gornjeg mokraćnog trakta te udaljenu hematogenu diseminaciju (urosepsu), a prema patofiziološkim značajkama razlikuju se nekomplicirane i komplicirane infekcije. S terapijskog je aspekta pak važnija podjela s obzirom na prisutnost komplicirajućih čimbenika jer najviše o njima i ovisi uspjeh antimikrobnog liječenja. Nekomplicirane su infekcije akutni sporadični cistitis i akutni pijelonefritis, u žena generativne dobi izvan trudnoće i bez anatomskih ili funkcionalnih abnormalnosti unutar mokraćnog trakta, a i bez pridruženih komorbiditeta koji kompromitiraju opću imunološku reaktivnost (dijabetes, kronična jetrena ili bubrežna insuficijencija, kronična imunosupresivna terapija autoimunih poremećaja i sl.) (12). U komplicirane infekcije pridružuju se sva stanja koja na bilo koji način umanjuju vjerojatnost povoljnog terapijskog ishoda. Ovdje pripadaju infekcije posebnih populacija bolesnika: trudnica, djece, muškaraca, dijabetičara, pacijenata s oslabljenim imunitetom bilo koje

etiologije kao i onih na dugotrajnoj imunosupresivnoj terapiji te infekcije udružene s kateterom i opstruktivnim uropatijama (kamenci, strikture). U SAD-u je 70 – 80 % svih kompliciranih infekcija povezano s kateterima (13), što predstavlja oko milijun slučajeva godišnje (14). Mokraćne infekcije udružene s kateterima obilježava znatno veći morbiditet i mortalitet, a ujedno su i najčešći izvor sekundarnih urinarnih sepsi. Rizični čimbenici za razvoj tih infekcija uključuju produljeno nošenje katetera, ženski spol, stariju životnu dob i dijabetes (15).

Europska urološka asocijacija razvila je vrlo praktičnu klasifikaciju prema vrstama rizika („fenotipska klasifikacija“) (12) (tablica 1.1.) koja može, s obzirom na sveobuhvatnost kliničkih stanja, korisno poslužiti i u obiteljskoj praksi, kao i stupnjevanje rizika prema vjerojatnosti fatalnog ishoda (od cistitisa do urosepse).

Tablica 1.1. Klasifikacija rizičnih čimbenika uroloških infekcija

Fenotip	**Kategorija rizičnih čimbenika**	**Primjeri rizičnih čimbenika**
O	bez rizičnih čimbenika	- zdrave žene prije menopauze
R	rekurentne infekcije, ali bez opasnosti ozbiljnih komplikacija	- spolno ponašanje, upotreba spermicida - hormonalna deficijencija u postmenopauzi - sekretorni tip određenih krvnih grupa - dobro reguliran dijabetes
E	ekstraurogenitalni čimbenici, povećana opasnost ozbiljnih komplikacija	- trudnoća - muški spol - loše reguliran dijabetes - imunosupresivna terapija - autoimune bolesti / bolesti vezivnog tkiva - nedonoščad, novorođenčad
N	bolest bubrega, povećana opasnost ozbiljnih komplikacija	- kronična bubrežna insuficijencija - policistična bolest bubrega
U	urološka stanja koja povećavaju opasnost ozbiljnih komplikacija i koja se mogu bar djelomice sanirati	- opstrukcija uretera (kamenac, striktura) - kratkotrajno postavljanje katetera - asimptomatska bakteriurija pri planiranoj urološkoj intervenciji - neurogeni mjehur - urološki zahvati
C	trajni urinarni kateter, urološka stanja koja se ne mogu ni djelomice sanirati	- dugotrajno nošenje katetera - nerješiva urinarna opstrukcija - loše kontroliran neurogeni mjehur

1.5 Etiologija mokraćnih infekcija

Najčešći je uzročnik nekompliciranih i kompliciranih infekcija uropatogena *E. coli* (UPEC, prema engl. *uropatogenic Escherichia coli*) (75 – 95 %), za kojom slijede po redoslijedu učestalosti *K. pneumoniae*, *S. saprophyticus* (5 – 15 %), *E. faecalis*, streptokoki grupe B, te *P. mirabilis* (1,16-17). Ti se uzročnici u gotovo identičnim udjelima izoliraju i u akutnih nekompliciranih pijelonefritisa (16). Relativna zastupljenost uzročnika pokazuje određene manje razlike između nekompliciranih i kompliciranih infekcija te u starijih osoba i u pacijenata s kateterom. U kompliciranih infekcija spektar je uzročnika općenito širi nego u nekompliciranih. Osim enteropatogene *E. coli*, bitnu ulogu imaju *Enterococcus spp*., *K. pneumoniae*, *Candida spp*., *S. aureus*, *P. mirabilis* i *P. aeruginosa* (18-19).

1.6 Patogeneza mokraćnih infekcija

Najveći dio uropatogenih bakterija potječe iz crijevne flore. Mehanizmi kolonizacije mokraćnog trakta, adhezije i drugih osobina koje olakšavaju invaziju uroepitela najbolje su proučeni kod uropatogene *E. coli*. Adhezini su intramembranski strukturni proteini koji omogućavaju vezanje mikroorganizma za staničnu membranu domaćina. U *E. coli* taj se korak odvija istodobno putem fimbrija i proteina stanične membrane (20-21). U gram-negativnih bakterija adhezija se provodi preko tipa 1 fimbrijalnog FimH adhezina, a u gram-pozitivnih cjelokupna polisaharidna površina služi kao specifičan adhezin. Bakterijski adhezini omogućavaju tropizam specifičan za bakterijsku vrstu i tkivo. Prisutni su i na saprofitnim i na patogenim bakterijama te predstavljaju jedan od čimbenika virulencije, uz bakterijske toksine i mehanizme rezistencije. Fimbrije *E. coli* prianjaju na globoserije glikolipidnih receptora na epitelnim stanicama sluznice debelog crijeva i mokraćnog epitela. Prirodni receptor sekvence Galα1->4Galβ [galactose α-(1-->4) galactose β] prepoznaje većina kliničkih izolata uropatogene *E. coli* (22). Vezanje je ograničeno samo na stanice koje na membranama posjeduju te receptore. Sojevi *E. coli* s P-tipom fimbrija prepoznati su kao posebno virulentni uzročnici cistitisa i pijelonefritisa, a isto tako često se izoliraju i kod hematogene diseminacije u urosepsi. Sojevi s fimbrijama tipa 1 vežu se na receptore s velikim sadržajem manoze na raznim tipovima stanica, uključujući i Tamm-Horsfalov protein. Infekcija nastaje kada se uropatogena *E. coli*, podrijetlom iz gastrointestinalnog trakta, širi uzlazno iz periuretralne zone za sada nepoznatim mehanizmom i veže, po dolasku u mjehur, na gornji sloj epitela pomoću tip 1 fimbrija (20). Dio adheriranih bakterija ulazi unutar fasetnih stanica (23). Epitelne stanice

mjehura, suprotstavljajući se tom procesu, aktivno izbacuju te bakterije. U citoplazmi uroepitelnih stanica bakterija stvara kolonije poput biofilma – intracelularne bakterijske zajednice (IBC, prema engl. i*ntracellular bacterial communities*) (24). Epitelne se fasetne stanice u sklopu obrambenog odgovora odljušćuju i prelaze kao slobodna tijela u urin, nakon čega se otplavljuju iz organizma (25). Nakon 16 – 24 sata dio bakterijske populacije u stanicama koje se nisu odvojile eksfolijacijom mijenja morfologiju u filamentozne oblike napušta intracelularne zajednice i prelazi u susjedne epitelne stanice zaostale nakon eksfolijacije (26). Te stanice čine novi intracelularni rezervoar infekcije do kojeg ne mogu doprijeti antibiotici te tako dio populacije UPEC-a periodično ponavlja invaziju novih slojeva stanica (27), što se očituje kliničkom slikom rekurentnih cistitisa.

Najvažniji je obrambeni mehanizam domaćina mikcija kojom se učinkovito smanjuje nepovoljan učinak brojnih čimbenika koji favoriziraju infekciju: nedovoljnog uzimanja tekućine, spolnog odnosa, instrumentalnih procedura, katetera te opstrukcija bilo koje etiologije. Sekretorni imunoglobulini (IgA) dodatno smanjuju prianjanje i invaziju epitela.

1.7 Antimikrobna rezistencija

Ubikvitarna raširenost rezistencije na antibiotike neposredno se odražava na kvalitetu antimikrobnog liječenja u svim segmentima zdravstvene zaštite, pa tako i u obiteljskoj medicini. Ta pojava ujedno nameće i nova pravila pri izboru lijekova, procjeni potrebe za antimikrobnim liječenjem, duljini primjene i naknadnom praćenju pacijenata. Pravila, naputci i doktrine koje su služile generacijama liječnika u „zlatnom dobu antibiotika“, kada se razvojem novih lijekova ozbiljno računalo na svladavanje rezistencije, a u konačnici i na potpuno rješavanje problema bakterijskih bolesti, odavno više ne vrijede.

Povezanost antimikrobne terapije i rezistencije opsežno je dokumentirana u brojnim ekološkim studijama (28). Antimikrobna rezistencija uključuje dva temeljno različita biološka fenomena: prirodnu, evolucijski nastalu rezistenciju prema štetnim tvarima za bakterije, i „selekcijsku“ („antropogenu“), uzrokovanu ekstenzivnom primjenom antibiotika u medicini, veterinarskoj medicini i prehrambenoj industriji. Ekstenzivna primjena antibiotika uzrokovala je snažno ubrzanje prirodne stope mutacija te horizontalan prijenos rezistentnih gena unutar i između bakterijskih vrsta. Neke gram-negativne bakterije posjeduju prirodnu (intrinzičnu) rezistenciju kodiranu na kromosomima, nastalu vjerojatno kao evolucijski odgovor na beta-laktamske

spojeve iz plijesni i gljivica. U uzorcima tla iz pećine u Novom Meksiku, SAD, starim oko četiri milijuna godina, utvrđene su sekvence aminokiselina poput onih u beta-laktamazama (29), što upućuje na zaključak da su bakterije razvile mehanizme obrane od antibiotika davno prije njihove pojave. Rezistencija je u današnjem smislu riječi pak vrlo daleko od prirodnih mehanizama nastanka. Njezina važnost danas daleko premašuje okvire medicinske struke. U nedavno publiciranom izvještaju o preprekama globalnog razvoja, Svjetski ekonomski forum (WEF, engl. *World Economic Forum*) zaključuje da je antimikrobna rezistencija trenutačno najveća prijetnja ljudskom zdravlju (30). Zaključci su stručnjaka koji se bave tom problematikom jedinstveni u tome da čovječanstvo živi u svijetu bakterija i da ni jedan novi lijek koji bi se eventualno mogao pojaviti ne bi mogao osigurati trajnu čovjekovu prednost pred mikroorganizmima.

Godišnja proizvodnja antibiotika za upotrebu u humanoj medicini iznosila je u SAD-u 2009. g. više od 3000 tona, a za veterinarsku primjenu, stočarstvo i peradarstvo proizvedeno (2010. godine) je čak 13 000 tona (31). U prehrambenoj industriji i stočarstvu antibiotici se široko primjenjuju za poticanje rasta. U SAD-u se 2010. g. u tu svrhu primjenjivalo oko 80 % godišnje proizvodnje (31), od čega se važan dio koristio istodobno i u medicini za liječenje infektivnih bolesti, perioperacijsku profilaksu, prevenciju invazivnih procedura i slično. Ta ekstenzivna primjena u nemedicinske svrhe snažno potiče i ubrzava selekciju rezistentnih bakterija, s ozbiljnim i nesagledivim javnozdravstvenim posljedicama. Velik broj studija pokazao je prijenos rezistencije sa životinja na čovjeka, na prirodan okoliš (32) i na proizvode u ljudskoj prehrani (33). Upotreba antibiotika u veterini, peradarstvu i stočarstvu vjerojatno će se povećavati u neposrednoj budućnosti zbog rasta svjetske populacije i potreba tržišta. Van Boeckel i sur. izradili su globalnu mapu antibiotske potrošnje (228 zemalja, 2010. g.) s relativno umjerenom procjenom od 63 151 tonu godišnje produkcije (31) i projekcijom rasta od 67 % (105 460 tona) do 2030. g.

Antimikrobna se rezistencija od tradicionalnih „žarišnih točaka" – bolnica i klinika – postupno širila na okoliš: od uzgojnih farmi preko otpadnih voda na rijeke i druge važne ekosustave (34-35). Bitan dio antibiotika, prema nekim podatcima oko 90 %, nakon terapijskog učinka prolazi kroz organizam (36-37) i izlučuje se – bilo u neizmijenjenom obliku ili kao metaboliti – u kanalizacijske sustave i preko nedovoljno pročišćenih otpadnih voda u veće ekosustave gdje se talože u sedimentima ili otplavljuju dalje. Uz pogone za preradu otpadnih voda iz bolnica, ali i naselja, mogu se dokazati rezidue antibiotika u subinhibicijskim koncentracijama te visoke koncentracije višestruko rezistentnih mikroorganizama. Rezidue antibiotika pronađene su u

različitim sredinama izvan zdravstvenih ustanova: kanalizacijskim sustavima bolnica, naselja, u uzorcima tla navodnjavanog otpadnim vodama, površinskim vodama (rijekama, jezerima) i podzemnim vodama (39-39), a naposljetku i u vodi za piće (40). Sojevi s beta-laktamazama proširenog spektra (ESBL, prema engl. *extended spectrum beta-lactamases*), AmpC beta-laktamazama, karbapenemazama i MCR (engl. *mobilized colistin resistance*) genima pronađeni su u mnogim životinjskim vrstama daleko izvan urbanih sredina, što upućuje na ekstenzivno širenje plazmidnog genskog materijala. Antibiotici u stočarstvu i poljoprivredi snažan su čimbenik remećenja osjetljive mikrobiološke ravnoteže svih mikroorganizama, a tako i uzročnika mokraćnih infekcija (41).

1.8 Mehanizmi nastanka rezistencije i dinamika širenja

Prema mehanizmu nastanka i prijenosa bakterijskih vrsta razlikuju se dva temeljna oblika antimikrobne rezistencije: kromosomska i plazmidna. Kromosomska se rezistencija temelji na spontanim mutacijama koje se prenose na jednostavnom diobom novonastale jedinke i u pravilu je ograničena na jednu bakterijsku vrstu. Plazmidna se prenosi horizontalnim načinom među svim jedinkama, neovisno o stadiju diobe – među različitim vrstama najčešće pomoću pokretnih genskih elemenata, plazmida te rjeđe pomoću bakteriofaga i slobodnih DNK fragmenata. Bakterije mogu steći rezistentne gene u vrlo kratkom vremenu, katkad tijekom samo nekoliko dana. Već uzimanje jednog antibiotika tijekom desetak dana može rezultirati selekcijom bakterija prema istom, ali i prema drugim antibioticima, neovisno o njihovu mehanizmu djelovanja ili antimikrobnom spektru. Ta pojava zabilježena je još u 1970-im godinama pri upotrebi tetraciklina za liječenje mokraćnih infekcija (danas zastarjela indikacija) (42) i akni (43). Kliconoša rezistentnih bakterija prenosi te sojeve i na osobe u neposrednom, ali i daljnjem okruženju. Pri uzimanju antibiotika zbog akni opažen je nastanak višestruko rezistentnih mikroorganizama u osobe koja je uzimala antibiotik, ali i u osoba u istom kućanstvu (44). Skupina patogena označenih akronimom ESKAPE (*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter species*) odlikuje se brzim razvojem višestruke rezistencije te njenim vrlo visokim razinama. Ti mikroorganizmi, premda pretežno ograničeni na bolničku sredinu, imat će, prema predviđanjima stručnjaka iz Američkog infektološkog društva (IDSA, prema engl. *Infectious Diseases Society of America*), sve veću važnost u budućnosti, s vjerojatnim trendom porasta rezistencije i u bolničkoj i izvanbolničkoj sredini (45).

Neke gram-negativne bakterije posjeduju intrinzičnu rezistenciju prema velikom broju antibiotika zahvaljujući građi vanjske membrane. Uzak promjer nespecifičnih pora (porina) na hidrofobnoj vanjskoj membrani predstavlja prepreku u prvom redu za beta-laktame koji su po svojim fizikalno-kemijskim svojstvima hidrofilni (topivi u vodi). Vanjska je membrana *A. baumanii* oko sedam puta nepropusnija za karbapeneme i cefalosporine u usporedbi sa *Pseudomonasom* (koji također ima vrlo uske pore) te oko sto puta u usporedbi s *E. coli* zbog razlike u broju i rasporedu porina (46). Gram-negativni mikroorganizmi (osobito *Acinetobacter*, *Pseudomonas* i *Enterobacter spp*), zahvaljujući kombinaciji smanjene propusnosti vanjske membrane, periplazmatske hidrolize beta-laktamazama i efluksnih pumpi, dobro su prilagođeni sredinama s velikim koncentracijama antibiotika prisutnim na pojedinim bolničkim odjelima (47). Nakon prestanka selekcijskog pritiska, razina se rezistencije u pravilu smanjuje, ali ta je promjena vrlo dugotrajna i spora. Na individualnoj razini, prestankom uzimanja antibiotika, količina se rezistentnog soja postupno smanjuje jer na njegovo mjesto dolaze osjetljive bakterije (prirodni kompetitori) koje suprimiraju razmnožavanje otpornih sojeva. Ako pak populacija u nekoj sredini često uzima antibiotike, rekolonizacija osjetljivim sojevima bit će vrlo spora jer će rezistentni mikroorganizmi održavati ekološku prednost. Ta se neravnoteža može, prema Lipsitchovu teorijskom modelu, dugo održavati u toj sredini čineći rezervoar rezistentnih gena (48-49).

1.9 Praćenje rezistencije na globalnoj i regionalnoj razini

Globalni akcijski plan (GAP, prema engl. *Global Action Plan*) praćenja antimikrobne rezistencije pokrenut je 2015. na inicijativu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) kao neposredan odgovor na brzorastuću javnozdravstvenu opasnost i ugrožavanje ciljeva održivog razvoja u područjima javnog zdravstva, sigurnosti hrane, zaštite okoliša i društveno-ekonomskog napretka (50). Svjetski akcijski plan donosi detaljne preporuke o praćenju rezistencije, ističući odgovornosti vlada i izvršnih tijela, ali isto tako predviđa mehanizme kontrole i primjene preuzetih obveza (50-51). GAP predlaže mjere praćenja i suzbijanja rezistencije u nekoliko segmenata ljudskog razvoja i djelovanja istodobno: javnozdravstvenom, privredno-prehrambenom i okolišnom. Svjetski je sustav praćenja rezistencije (GARSS, prema engl. *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*) platforma globalne razmjene podataka na temelju jedinstvene metodologije otkrivanja, integrirane analize standardiziranih i validiranih podataka o stopama otpornih izolata, a kao takav dijelom je Globalnog akcijskog

plana. Projekt objedinjuje epidemiološke i mikrobiološke informacije o prevalenciji infektivnih bolesti i osjetljivosti uzročnika radi boljeg razumijevanja kratkoročnog utjecaja antimikrobne rezistencije na populaciju. U perspektivi bi razmjena podataka trebala uključiti i mikrobiologiju prehrambenog lanca i okoliša. Ciljano se prate stope rezistencije na osam uzročnika (*E. coli, K. pneumoniae, Acinetobacter spp., S. aureus, S. pneumoniae, Salmonella spp., Shigella spp., N. gonorrhoeae*) iz četiriju vrsta uzoraka: krvi, urina, stolice i genitalnih obrisaka.

Rezistencija *E. coli* sustavno se prati u prehrambenom lancu (među životinjama namijenjenima ljudskoj prehrani) (52). Izražava se udjelom izolata *E. coli* rezistentnih na cefalosporine III. generacije (suspektni ESBL fenotip) te na panel odabranih antibiotika. *E. coli* najčešći je uzročnik mokraćnih infekcija te među najčešćim uzročnicima bolničkih urinarnih i ekstraurinarnih infekcija, zbog čega je odabrana kao indikatorski mikroorganizam (posebno ESBL producirajući fenotipovi) od velike javnozdravstvene važnosti ne samo za urologiju ili druge medicinske discipline, već i za cjelokupnu globalnu rezistenciju. *E. coli*, odnosno njezin ESBL fenotip također je indikatorski mikroorganizam pri ocjeni stupnja onečišćenja otpadnih voda koliformnim bakterijama (53). Potrošnja se antibiotika prati pomoću standardne metodologije SZO-a ATK DDD (Anatomsko-terapijsko-kemijski klasifikacijski sustav, definirane dnevne doze), odnosno brojem definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika dnevno, ali i preko relativnog udjela rezervnih antibiotika u ukupnoj potrošnji, odnosno udjela bolničkih pacijenata (pedijatrijskih i odraslih) koji primaju tu kategoriju lijekova. SZO od 2005. periodički ažurira listu kritički važnih antibiotika u humanoj medicini (54) radi očuvanja njihove učinkovitosti i iznalaženja mjera za prevenciju rezistencije u slučaju njihova prelaska u hranidbeni lanac. Antibiotici su klasificirani u tri skupine: kritički značajni, visokoznačajni i značajni.

Podatci o rezistenciji u pojedinim regijama svijeta objavljuju se pretežito na temelju istraživanja iz kliničkih ustanova (bolnica, jedinica intenzivne skrbi), a znatno manje izvanbolničkog sektora. Lokalne razine znatno variraju među sredinama, čak i unutar iste regije tijekom vremena. Međunarodni program praćenja rezistencije SMART (prema engl. *Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends*) pokrenut je 2002. godine radi praćenja rezistencije uzročnika intraabdominalnih infekcija prema 12 najčešćih antibiotika. U 2009. g. proširen je na gram-negativne uzročnike, a 2010. bila su uključena 192 (bolnička) laboratorija u 54 zemlje na svim kontinentima. Antimikrobni je panel uključivao cefalosporine III. generacije, fluorokinolone, amikacin, ertapenem te kombinacije imipenem/cilastatin i piperacilin/tazobaktam (55). Prevalencija višestruko rezistentnih sojeva, uzročnika

intraabdominalnih i mokraćnih infekcija, bila je u regijama s visokom rezistencijom oko 11 puta veća od onih s najnižom (56). Razina rezistencije u izvanbolničkoj sredini u nekim dijelovima svijeta ne zaostaje mnogo za bolničkim sredinama. U nekim područjima južne i jugoistočne Azije sojevi *E. coli* otporni su prema šest skupina antibiotika, što se označava pojmom „panrezistencija". U dijelovima jugoistočne Azije i južne Kine 60 – 70 % sojeva *E. coli* rezistentno je na fluorokinolone (57), a taj je trend u razvijenim zemljama Europe i Sjeverne Amerike u snažnom porastu. Višestruka rezistencija bolničkih izolata *E. coli* i *K. pneumoniae* na beta-laktamske antibiotike (ESBL) često je udružena s rezistencijom na fluorokinolone. U pojedinim dijelovima svijeta taj je oblik kombinirane rezistencije dosegnuo razine i 60 – 70 % (58-59) od ukupnog broja rezistentnih mikroorganizama u određenim sredinama. Gram-negativne bakterije neosjetljive na kinolone istodobno su smanjeno osjetljive ili potpuno rezistentne i na gotovo sve beta-laktame (amoksicilin-klavulansku kiselinu, cefaleksin, cefuroksim, cefiksim, ceftibuten itd.) te sulfametoksazol-trimetoprim. Fluorokinolonska se rezistencija učestalije pojavljuje početkom 1990-ih godina, dok je ESBL rezistencija nešto „starija" (krajem 1970-ih). Dahlhof navodi da je fluorokinolonska rezistencija enterobakterija bila potpuno nepoznat pojam (< 1 %) i u bolnicama i u izvanbolničkoj sredini do otprilike sredine 1990-ih godina (60). Nakon toga njezina učestalost postupno raste od 1,2 % u 1998. g. preko 2,5 % u 2001. g. do 20 % u 2009. godini, posebice u starijoj populaciji smještenoj u ustanovama za njegu. Ta vrsta otpornosti znatno varira u izvanbolničkoj i bolničkoj sredini te s obzirom na istodobnu prisutnost ili odsutnost sojeva koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra. Učestalost fluorokinolonske rezistencije kretala se od 10 % u ESBL negativnih sojeva preko 70 % u ESBL pozitivnih sojeva iz nekompliciranih izvanbolničkih infekcija (cistitisa) do 90 % sojeva u pacijenata s kompliciranim infekcijama. Prevalencija sojeva s ESBL tipom beta-laktamaza također je znatno varirala – od 2,6 do 100 % (60). Ta opažanja potvrđena su i u drugim radovima (61).

Prema podatcima projekta Europskog projekta praćenja rezistencije (EARSS-Net, prema engl. *European Antimicrobial Resistance Surveillance*) u 35 zemalja EU-a učestalost je *E. coli* rezistentne na cefalosporine III. generacije varirala između 3 i 84 % (2014.) (62) iz čega je jasno da se stanje u pojedinim zemljama EU-a ne razlikuje bitno od onog u regijama s najvećim registriranim stopama u svijetu (jugoistočna Azija, Indija). Rezistencija na fluorokinolone kretala se između 8 i 48 % (62). Dominantna genska varijanta višestruko rezistentnih izolata *E. coli* bila je CTX-M (engl. *cefotaxime Munich*) (63). Porast rezistencije *E. coli* zabilježen je i u zemljama sa striktnom kontrolom upotrebe antibiotika poput Kanade i Australije (64). U

Kanadi i Australiji prevalencija se ESBL producirajuće *E. coli* u razdoblju od samo pet godina udvostručila, s 3 na 6 % (77). Otpornost prema ciprofloksacinu porasla je u Australiji s 5,4 % u 2010. g. na 6,9 % kliničkih izolata u 2012., a u Kanadi od 21 % u 2007. na 27 % u 2011. godini (64).

Primjena antibiotika za liječenje infekcija, odnosno eradikaciju mikrobiološki dokazanog uzročnika odražava se u manjoj ili većoj mjeri (ovisno o vrsti antibiotika, mikrobiološkom spektru, dozi i trajanju terapije) na cjelokupan mikrobiom čovjeka, uzrokujući kompleksan poremećaj ekološke ravnoteže (65). Pouwels i sur. analizirali su pojavu selekcije i koselekcije rezistentnih sojeva *E. coli* u izvanbolničkoj sredini. Cilj je istraživanja bio utvrđivanje jačine povezanosti između najčešće propisivanih antibiotika za respiratorne infekcije i pojave rezistentnih izolata *E. coli* iz uzoraka urina (66). Potrošnja amoksicilina (u DDD/1000 stanovnika/dnevno) bila je u pozitivnoj korelaciji s rezistencijom na amoksicilin i ciprofloksacin. Relativni rizik (RR, engl. *relative risk*) uz 95 %-tne raspone pouzdanosti (CI, engl. *confidence intervals*) iznosio je za amoksicilin 1,03, 95 % CI 1,01 – 1,04, te za ciprofloksacin 1,06, CI 95 % 1,04 – 1,17). Nitrofurantoin je, nasuprot tomu, bio povezan s niskom razinom rezistencije na amoksicilin (RR 0,92, 95 % CI 0,84 – 0,97). U timovima obiteljske medicine s većom stopom propisivanja trimetoprima registrirana je pozitivna korelacija s rezistencijom na ciprofloksacin (RR 1,34, 95 % CI 1,10 – 1,59). Autori su zaključili da je potrošnja amoksicilina, koji je (često nepotrebno) najpropisivaniji antibiotik u respiratornim infekcijama, udružena s povećanjem stopa rezistencije urinarne *E. coli* prema drugim antibioticima (66).

Natch i sur. u intervencijskoj su prospektivnoj studiji u cilju smanjenja potrošnje amoksicilin-klavulanata u manjoj bolnici u Švicarskoj pokazali vremensku povezanost između potrošnje tog lijeka i osjetljivosti *E. coli*. Izrađene su terapijske smjernice s preporukom za zamjenu amoksicilin-klavulanata drugim antibioticima te potpunim izostavljanjem u perioperacijskoj profilaksi. Ukupna je potrošnja amoksicilin-klavulanske kiseline smanjena za 24 % tijekom četiriju godina, a udio je osjetljivih sojeva porastao između 54,9 % u 1992. i 83,1 % u 1995. g. Autori nisu uspjeli statističkom analizom dokazati povezanost smanjenja primjene amoksicilin-klavulanata s povećanjem osjetljivosti *E. coli* iako je postojala jasna vremenska povezanost (67). Restrikcijom upotrebe amoksicilin-klavulanata Mimica Matanović i sur. postigli su slične rezultate u bolnici s visokom stopom rezistentnih enterobakterija (oko 50 % izolata), u prvom redu *E. coli* (68). Upotreba amoksicilin-klavulanske kiseline iznosila je 16 DDD/100 bolno-opskrbnih dana ili 30 % svih antibiotika za sustavnu primjenu. Nakon devetomjesečne striktne

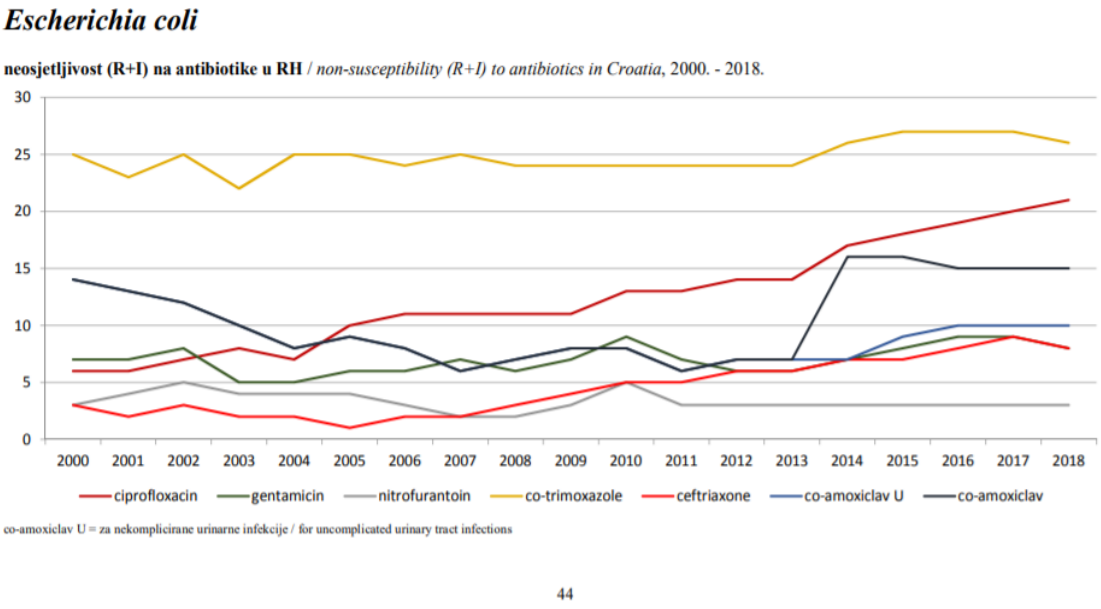
kontrole propisivanja, upotreba se smanjila na samo 2 DDD/100 bolno-opskrbnih dana ili 4 % ukupnih antibiotika, a udio rezistentnih izolata *E. coli* također se smanjio s 37 % na 11 %. Istraživanje je pokazalo značajan pad rezistentne *E. coli* restriktivnom strategijom usmjerenom prema samo jednom antibiotiku. Tako koncipirano istraživanje može se, s obzirom na protokol izvedbe, relativno jednostavno reproducirati i u drugim bolnicama jer je provedeno u kratkom vremenu i u bolnici srednje veličine s oko 1400 kreveta (68).

1.10 Antimikrobna rezistencija u Hrvatskoj

Praćenje je rezistencije na antibiotike na nacionalnoj razini u Hrvatskoj započelo 1996. g. osnivanjem Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Odbor je u početku prikupljao podatke iz 17 mikrobioloških laboratorija iz svih županija, no s vremenom su se uključili gotovo svi mikrobiološki laboratoriji u zemlji pa trenutačno podatci iz 38 laboratorija (u 2018. godini) pokrivaju više od 90 % teritorija zemlje. Metodologija prikupljanja sukladna je projektu EARSS-Net. Ukupno se prati 20 bakterijskih vrsta, od čega se osam invazivnih izolata prate posebno (*S. pneumoniae, S. aureus, E. faecalis, E. faecium, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa i Acinetobacter baumannii*). Podatci se objavljuju u godišnjim izvještajima, a odnose se na prevalenciju rezistencije na nacionalnoj razini tijekom jedne godine bez mogućnosti odvajanja bolničkih i izvanbolničkih uzoraka. Za većinu mikroorganizama nije moguće analizirati trendove prema demografskim osobinama pacijenata, osim invazivnih vrsta. Istodobno s rezistencijom Akademija medicinskih znanosti Hrvatske prikazuje i podatke o godišnjoj potrošnji antibiotika (bolničkoj i izvanbolničkoj), sukladno metodologiji Europskog projekta praćenja potrošnje antibiotika (ESAC-Net, prema engl. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*). Potrošnja se iskazuje definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika dnevno (69).

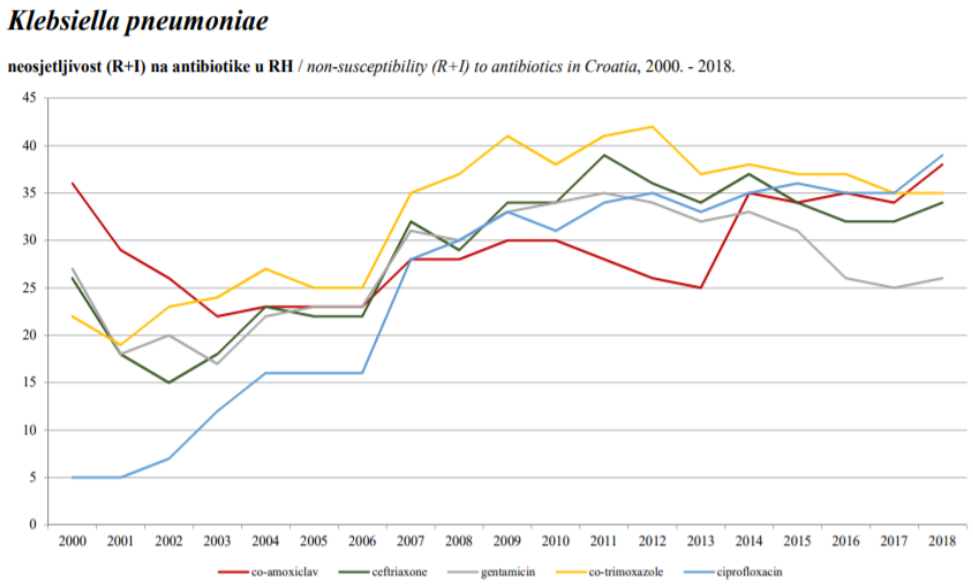
Rezistencija *E. coli* na sulfametoksazol-trimetoprim kretala se između 23 i 27 % izolata tijekom cjelokupnog razdoblja praćenja (2000. – 2018.) (slika 1.1.). Rezistencija na ciprofloksacin značajno je porasla – od 6 % u 2000. na 22 % u 2018. (3,5 puta) unatoč restrikciji u propisivanju prema smjernicama Interdisciplinarne sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike AMZH (ISKRA) i odrednicama Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) u cilju smanjenja propisivanja i očuvanja učinkovitosti. Ciprofloksacin se, naime, može propisivati u primarnoj zdravstvenoj zaštiti samo po preporuci bolničkog specijaliste (70). Rezistencija na amoksicilin-klavulansku kiselinu dosegla je između 2014. i 2018. godine razinu

od 10 % (za nekomplicirane mokraćne infekcije), a na cefuroksim je porasla s 4 % u 2008. na 8 % u 2014. (69). Nitrofurantoin je zadržao postojanu učinkovitost prema *E. coli*, sa stopama rezistencije od oko 3 % tijekom cijelog razdoblja. Rezistencija *K. pneumoniae* prema sulfametoksazol-trimetoprimu porasla je s 20 % u 2000. na 35 % u 2018. godini, dok se rezistencija na ciprofloksacin povećala čak 7,5 puta – s 5 % u 2000. na 38 % u 2018. godini (slika 1.2.).



Slika 1.1. Neosjetljivost *E. coli* na antibiotike 2000. – 2018.*

* pribavljeno i prerađeno iz (69), uz dozvolu autora



Slika 1.2. Neosjetljivost *K. pneumoniae* na antibiotike 2000. – 2018.*

* pribavljeno i prerađeno iz (69), uz dozvolu autora

Posebno zabrinjava trend porasta ESBL producirajućih sojeva *E. coli* i *K. pneumoniae*. Taj se oblik rezistencije prati sustavno od 2011. godine. Učestalost ESBL izolata *E. coli* porasla je s 9 % u 2011. na 15 % u 2018. godini, dok se učestalost izolata *K. pneumoniae* u istom razdoblju održavala na razini od oko 50 %. Rezistencija na karbapeneme porasla je s 1 % na 7 % izolata (grafikoni 1. i 2., prema AMZH) (69).

Prema podatcima Europskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC, prema engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*), u 2018. je godini 30 % izolata *E. coli* u Hrvatskoj bilo pozitivno na gene fluorokinolonske rezistencije (rezistencije na sve fluorokinolone), dok je u nekim susjednim zemljama ta stopa bila veća (u Italiji 41,7 %, u Mađarskoj 33,2 %) ili pak manja (u Austriji 21,9 %, u Njemačkoj 19,8 %). U skandinavskim su zemljama zabilježene vrlo niske stope rezistencije na fluorokinolone: u Norveškoj 12,9 %, Danskoj 13,3 % te Finskoj – najniže u Europi – 11,4 % (71). Kombinirana rezistencija na cefalosporine treće generacije, fluorokinolone i aminoglikozide opažena je u Hrvatskoj u 9 % izolata. Stopa izolata *K. pneumoniae* na fluorokinolone u Hrvatskoj iznosila je 48 %, a kombinirana rezistencija 28,9 % (86). Posebno se ističe velika razlika u zastupljenosti kinolonske rezistencije *K. pneumoniae* između dviju susjednih zemalja: Poljske (68,2 %) i Njemačke (13,3 %) – u prvoj je veća za oko 7,5 puta, dok je ista razlika za kombiniranu

rezistenciju oko 11 puta: 51,5 % u Poljskoj i 4,7 % u Njemačkoj. Praćenje osjetljivosti *E. coli* putem programa rutinskog mikrobiološkog nadzora, poput Atlasa infektivnih bolesti Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), ima važnu ulogu u predviđanju učestalosti i kretanja kompliciranih i rezistentnih infekcija (71).

1.11 Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj

Ukupna izvanbolnička i bolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj iznosila je 2018. godine 22,09 DDD/1000 stanovnika/dnevno, što predstavlja smanjenje oko 1,5 % u odnosu na petogodišnji prosjek od 2013. – 2017. g. (25,92 DDD/1000 stanovnika/dnevno) i vjerojatno je više posljedica demografskog trenda nego promjene u propisivačkoj praksi. Ukupna se potrošnja odnosila najvećim dijelom na izvanbolničko propisivanje, dok se bolnička kretala između 1,55 i 1,98 DDD/1000 stanovnika/dnevno (tablica 1.2., prema Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode) (72). Metodologija praćenja potrošnje između Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Odbora za praćenje rezistencije na antibiotike AMZH donekle se razlikuje. Dok se HALMED koristi isključivo podatcima o realiziranim receptima iz mreže izvanbolničkih i bolničkih ljekarni, Odbor se do 2009. koristio podatcima veledrogerija, a od 2012. dvama izvorima istodobno: iz veledrogerija i iz baze podataka HZZO-a (69).

Tablica 1.2. Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj, 2005. – 2018. (DDD/1000 stanovnika/dnevno), prema HALMED

Godina	ciprofloksacin	norfloksacin	levofloksacin	moksifloksacin	kotrimoksazol	nitrofurantoin	fosfomicin	Ukupno
2005.	0,25	0,95	0	0,07	1,65	0,43	0	2,08
2006.	0,41	1,25	0	1,1	1,42	0,65	0	2,07
2007.	0,45	0,8	0	0,08	1,47	0,37	0	1,84
2008.	0,47	0,81	0	0,12	1,23	0,6	0	1,83
2009.	0,58	0,77	0	0,12	1,04	0,69	0	1,73
2010.	0,59	0,8	0	0,12	0,92	0,66	0	1,58
2011.	0,59	0,7	0	0,11	0,78	0,68	0	1,46
2012.	0,55	0,77	0,05	0,1	0,78	0,7	0	1,48
2013.	0,59	0,83	0,13	0,09	0,71	0,75	0	1,46
2014.	0,61	0,86	0,13	0,08	0,71	0,8	0	1,51
2015.	0,69	0,84	0,18	0,09	0,63	0,86	0	1,49
2016.	0,74	0,8	0,17	0,06	0,59	0,91	0	1,5
2017.	0,74	0,78	0,2	0,08	0,55	0,73	0,04	1,32
2018.	0,75	0,73	0,23	0,08	0,5	0,81	0,07	1,38

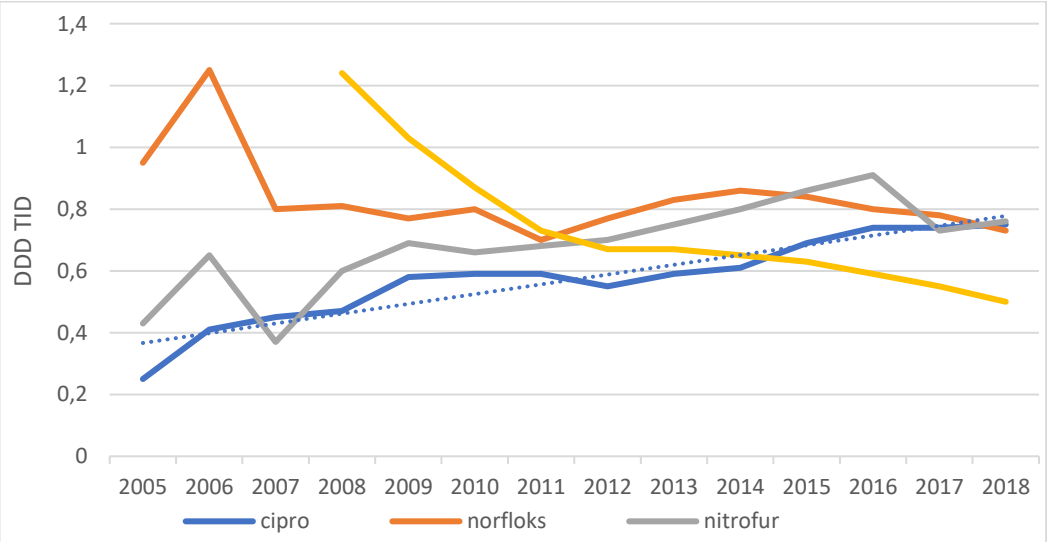
Iz rutinski prikupljenih podataka godišnjih izvješća HALMED-a ili HZZO-a nije pak moguće donositi precizne zaključke o stvarnoj potrošnji antimikrobnih lijekova u pojedinim sredinama i u realnom vremenu, odnosno o potrošnji s obzirom na dinamiku infektivnih bolesti kao indikaciju za propisivanje antibiotika iako bi ta slika bila mnogo vjernija.

Antibiotici za liječenje mokraćnih infekcija mogu se podijeliti u tri skupine: 1.) antibiotici kojima je jedina indikacija nekomplicirani cistitis (nitrofurantoin, fosfomicin), 2.) antibiotici s dominantno urološkim, ali i drugim indikacijama – kinoloni i sulfametoksazol-trimetoprim koji se prvenstveno koriste kod uroloških infekcija, ali i izvan tog područja, 3.) antibiotici koji se primjenjuju, osim kod uroloških, i u širokom rasponu drugih indikacija (amoksicilin-klavulanska kiselina, peroralni cefalosporini I, II. i III. generacije).

Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije – kinolona, sulfametoksazol-trimetoprima, nitrofurantoina i fosfomicina – iznosila je 2013. – 2017. g. 3,17 DDD/1000 stanovnika/dnevno, odnosno 12,2 % ukupne količine antibiotika za sustavnu primjenu. U 2018. godini taj se udio povećao na 13,7 %, zbog činjenice da se upotreba svih antibiotika za sustavnu primjenu neznatno smanjila (22,09 DDD/1000 stanovnika/dnevno), a propisivanje lijekova za mokraćne infekcije ostalo na istoj razini kao i prethodnih nekoliko godina. Ako se, međutim, tim stopama pribroje i antibiotici koji se mogu, uz respiratorne infekcije, infekcije kože i mekih tkiva i druge, propisivati i za mokraćne infekcije, opća se slika znatno mijenja. Amoksicilin-klavulanska kiselina, kao najpropisivaniji antibiotik, koristio se tijekom navedenog petogodišnjeg razdoblja između 8,65 i 10,07 DDD/1000 stanovnika/dnevno (u prosjeku: 9,55 DDD/1000 stanovnika/dnevno), čineći tako udio od 37 % svih antibiotika za sustavnu primjenu na godišnjoj razini. Drugi najčešće propisivani antibiotik, cefuroksim, koristio se u istom razdoblju prosječno s 1,7 DDD/1000 stanovnika/dnevno te su oba sudjelovala s 43,4 % u ukupnoj potrošnji peroralnih antibiotika (72). Ako se u statistiku potrošnje uključe oba lijeka, tada se ukupan udio antibiotika u toj indikaciji znatno povećava. Ako se pak oba isključe iz praćenja, stvara se lažni dojam o manjem opsegu potrošnje, no stvaran udio ipak nije moguće utvrditi postojećim metodama primjenom rutinski prikupljenih podataka.

Za detaljniji uvid u farmakoepidemiologiju mokraćnih infekcija mogu bolje poslužiti trendovi potrošnje lijekova s dominantno urološkim indikacijama: fluorokinolona (ciprofloksacina i norfloksacina), sulfametoksazol-trimetoprima te nitrofurantoina i fosfomicina. U skandinavskim zemljama za te se infekcije koristi i pivmecilinam, a u Njemačkoj još i

nitroksolin. Izvanbolnička se potrošnja tih antibiotika u razdoblju 2005. – 2018. smanjila oko 5,4 % (od 3,35 DDD/1000 stanovnika/dnevno na 3,17 DDD/1000 stanovnika/dnevno), najvećim dijelom na račun sulfametoksazol-trimetoprima za koji je u 14-godišnjem razdoblju evidentiran pad od 70 %, dok je propisivanje kinolona poraslo za 41%. Najviše je pak porasla potrošnja ciprofloksacina (oko 200 %) što iznenađuje s obzirom na to da je njegovo propisivanje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti uvjetovano prethodnom preporukom bolničkih specijalista u cilju smanjenja potrošnje i očuvanja učinkovitosti (70, 72). Upotreba nitrofurantoina porasla je za 88 % – od 0,43 DDD/1000 stanovnika/dnevno na 0,81 DDD/1000 stanovnika/dnevno, no čak i tada se propisivao znatno skromnije u usporedbi s fluorokinolonima (1,79 DDD/1000 stanovnika/dnevno fluorokinolona u odnosu na 0,76 nitrofurantoina, tj. 2,3 puta manje) (tablica 1.3., slika 1.3.) (92).



Slika 1.3. Potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj 2005. – 2014. (DDD/1000 stanovnika/dnevno) *

* pribavljeno i prerađeno iz (70), uz dozvolu autora

Europska baza podataka o potrošnji antibiotika (ESAC-Net) od 2011 g. prikuplja i analizira podatke o potrošnji svih antibiotika za sustavnu primjenu – antibakterijskih lijekova, antivirusnih, antimikotika i antituberkulotika – iz bolničkih i izvanbolničkih ustanova. Podatci se prikupljaju prema jedinstvenoj metodologiji iz mreže nacionalnih programa praćenja iz zemalja članica EU-a. Istodobno s antimikrobnom potrošnjom, Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti prati i kretanje antimikrobne rezistencije (73). U tablici 1.3. prikazana je

potrošnja antibiotika za liječenje mokraćnih infekcija u Hrvatskoj te u nekoliko zemalja EU-a u 2014. g., izraženo u DDD/1000 stanovnika/dnevno.

Tablica 1.3. Izvanbolnička potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj i šest zemalja EU-a 2014. i 2018 g. (DDD/1000 stanovnika/dnevno)

	ITALIJA		NJEMAČKA		AUSTRIJA		SLOVENIJA		MAĐARSKA		DANSKA		HRVATSKA	
	2014.	2018.	2014.	2018.	2014.	2018.	2014.	2018.	2014.	2018.	2014.	2018.	2014.	2018.
Ukupno J01	27,8	19,5	14,6	11,9	13,9	10,4	14,2	11,7	16,2	13,7	15,9	13,7	21,4	17
koamoksicilin	7,86	6,93	0,34	0,7	3,16	3,25	2,91	2,85	3,57	3,8	2,97	0,66	5,2	5,53
cefalosp II G*	0,31	0,2	2,63	2,22	0,88	0,89	0,22	0,2	1,61	1,79	0,02	0,02	1,85	1,73
kotrimoksazol	0,3	0,73	0,5	0,63	0,2	0,21	0,82	0,7	0,5	0,44	0,8	0,67	0,7	0,5
kinoloni	3,4	2,65	1,34	0,96	1,3	1,05	1,11	1,11	2,43	2,3	0,5	0,42	1,5	1,48
nitrofurantoin	0,22	0,19	0,45	0,34	0,26	0,27	0,25	0,35	0,19	0,17	0,48	0,16	0,78	0,76
fosfomicin	0,48	0,48	0,08	0,11	0,03	0,05	0,002	0,01	0,07	0,1	0,16	0,29	0	0,08

* peroralni cefalosporini druge generacije (cefuroksim, cefaklor)

Ukupna potrošnja antibiotika za sustavnu primjenu (ATK šifra J01) kao i udio pojedinih podskupina znatno su varirali među zemljama EU-a. Manja ukupna potrošnja odražavala se i u manjoj potrošnji antibiotika za mokraćne infekcije, no i uz to su bile prisutne znatne razlike u zastupljenosti pojedinih antibiotika koje je teško objasniti objektivnim medicinskim razlozima. Cefalosporini su druge generacije (cefuroksim) 2014. g. bili zastupljeni u Danskoj s 0,02 DDD/1000 stanovnika/dnevno, u Hrvatskoj s 1,85 DDD/1000 stanovnika/dnevno – odnosno gotovo 100 puta manje (tablica 1.3.). Isti omjeri zadržali su se i u 2018. – u Danskoj 0,02 DDD/1000 stanovnika/dnevno, u Hrvatskoj 1,73 DDD/1000 stanovnika/dnevno (73). Amoksicilin-klavulanska kiselina također se propisivao 100 puta rjeđe (u 2014. g.) u Njemačkoj (0,34 DDD/1000 stanovnika/dnevno) nego u Hrvatskoj (5,2 DDD/1000 stanovnika/dnevno), odnosno u 2018. – 0,66 DDD/1000 stanovnika/dnevno u Danskoj u odnosu na 5,53 DDD/1000 stanovnika/dnevno u Hrvatskoj (tablica 1.3.). Budući da se amoksicilin-klavulanska kiselina i cefuroksim koriste u širokom rasponu indikacija – od mokraćnih infekcija do infekcija kože i mekih tkiva, pogodni su, uz ukupnu potrošnju antibiotika, kao indikatori racionalnosti antimikrobne terapije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U nekim zemljama jugoistočne Europe potrošnja fluorokinolona bila je u 2014. g. znatno veća nego u Hrvatskoj: u Turskoj 4,4 DDD/1000 stanovnika/dnevno, Crnoj Gori 3,6 DDD/1000 stanovnika/dnevno, Srbiji 2,5

DDD/1000 stanovnika/dnevno te Bosni i Hercegovini 2 DDD/1000 stanovnika/dnevno (74). Promatraju li se podatci o antimikrobnoj potrošnji na nacionalnoj razini, može se zaključiti da su razlike u propisivanju vjerojatno u većoj mjeri uvjetovane različitim stupnjem kontrole nad propisivačkom praksom te različitim stupnjem koordinacije i komunikacije između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, a u manjoj mjeri s epidemiološkim čimbenicima (prevalencijom mokraćnih infekcija) ili pak demografskim trendovima.

1.12 Rezistencija uzročnika mokraćnih infekcija u izvanbolničkoj sredini

Pojavnost i kretanje antimikrobne rezistencije bar bi teorijski trebalo biti usko povezano s farmakoepidemiologijom antimikrobne potrošnje, međutim tu povezanost, iako očekivanu, nije lako potvrditi. Brojne su studije utvrdile veći ili manji stupanj korelacije između rezistencije i upotrebe tih lijekova. U većini je radova korelacija općenito relativno slaba, znatno ispod očekivanih vrijednosti te se ne mogu donijeti konkretni zaključci. Studije provedene u bolničkoj sredini imaju u pravilu bolje definiran vremenski i prostorni okvir te jasnije opisanu uzajamnu povezanost s obzirom na vrstu antibiotika, jačinu i duljinu primjene i nastanka rezistentnih ili korezistentnih klonova. U izvanbolničkoj sredini pak varijabilnost u stopama rezistencije trebala bi bar približno korespondirati s varijabilnošću u propisivanju odgovarajućih antibiotika, no većina studija nije uspjela postići konzistentne rezultate zbog metodoloških problema (75).

Međunarodna studija Kahlmetera i sur. pratila je kretanje učestalosti rezistentnih izolata *E. coli* prema šest antibiotika za nekomplicirane mokraćne infekcije: mecilinamu, amoksicilin-klavulanskoj kiselini, cefadroksilu, nitrofurantoinu, ciprofloksacinu i trimetoprimu, u dvama navratima: 2000. i 2008. g. Uzorci su prikupljani i analizirani u pet zemalja: Francuskoj, Njemačkoj, V. Britaniji, Španjolskoj i Švedskoj. U usporedbi s 2000. g. zabilježen je značajan porast rezistencije prema gotovo svim antibioticima, s izuzetkom nitrofurantoina (77). Hoffmann i sur. u sustavnom su pregledu literature zaključili da se, unatoč činjenici o 90 %-tnom propisivanju antibiotika u izvanbolničkom sektoru, smjernice za liječenje izvanbolničkih infekcija pretežno temelje se na analizi rezistencije iz bolničkih uzoraka (78). U opservacijskoj studiji Cordobe i sur. analizirani su uzorci urina pacijenata s mokraćnim infekcijama tijekom jedne godine. Ukupno je obuhvaćeno 485 pacijenata iz 39 obiteljskih praksi u Danskoj (okolina Kopenhagena). Pozitivna bakteriurija utvrđena je u tek nešto više od polovice uzoraka – 261/485 (54 %). Rezistencija na jedan antibiotik utvrđena je u 82/181 izolata *E. coli* (45 %), a

na dvama ili više antibiotika u 50 uzoraka. Najčešće je zabilježena rezistencija na ampicilin (amoksicilin) – u 34 % nekompliciranih i 36 % kompliciranih infekcija. Između nekompliciranih i kompliciranih infekcija nije bilo razlike u distribuciji rezistencije (79).

Povezanost prekomjernog propisivanja ciprofloksacina s nastankom i širenjem rezistentnih klonova istaknuli su u retrospektivnoj studiji Morill i sur. (80). U vrijeme početaka uvođenja ciprofloksacina u terapiju, sredinom 1980-ih (u SAD-u), rezistencija izolata *E. coli* na taj lijek gotovo da i nije postojala (učestalost < 1 %). Fluorokinolonska rezistencija *E. coli* rasla je progresivno od 1,2 % u 1998. na 25 % u 2012. – 2014. Istodobno je rasla i rezistencija prema sulfametoksazol-trimetoprimu od 7 – 9 % 1989. na 30 % u razdoblju 2009. do 2013. (80).

Prijenos uzročnika mokraćnih infekcija nije ograničen samo na neposredan kontakt među ljudima, već je moguće širenje i posrednim kontaktom u kućanstvima – između zdravih osoba i kliconoša te između ljudi i kućnih ljubimaca. Istraživanje Johnsona i sur. pokazalo je da je prijenos s bolesne osobe ili kliconoše na zdravu osobu vrlo čest, a u prijenos su uključene i domaće životinje u kući (81). Analizom fekalnih uzoraka na *E. coli* u 228 osoba (152 ljudi, od toga pet sa simptomima mokraćne infekcije) i 76 životinja u 63 kućanstva izolirano je ukupno 335 klonova. Prijenos unutar kućanstava zabilježen je u 68 % slučajeva, uključujući tri od pet kućanstava s pacijentom oboljelim od mokraćne infekcije, i bio je češći nego prijenos među kućanstvima (27 % nasuprot 0,8 % potencijalnih parova). Preneseni klonovi češće su izolirani u kućanstvima s većim brojem članova i varirali su ovisno o vrsti: životinja – životinja u 58 % slučajeva, čovjek – čovjek u 31 % i čovjek – životinja u 17 % slučajeva. Spolni su partneri češće prenosili taj patogen nego ostali – 31 % u odnosu na 7 % parova, ali im ukupan udio u prijenosu unutar istog kućanstva nije premašivao 12 % (81).

U sustavnom pregledu radova o povezanosti prethodne primjene antibiotika u izvanbolničkoj sredini i rezistencije Costelloe i sur. pokušali su kvantificirati jačinu i trajanje te povezanosti kao i identificirati antibiotike s najvećim potencijalom stvaranja rezistencije (82). Za analizu povezanosti rezistencije i antibiotika odabrano je osam studija: jedna s usporedbom različitih klasa antibiotika i sedam s usporedbom između izostanka propisivanja i propisivanja bilo kojeg antibiotika te propisivanja amoksicilina, trimetoprima i ofloksacina i rezistencije na ampicilin, sulfonamide, trimetoprim i ciprofloksacin. Rezultati studija grupirani su s obzirom na duljinu praćenja: 0 – 1 mjesec, 0 – 3, 0 – 6 i 0 – 12 mjeseci, te su prikazani u obliku Forrestova dijagrama. U svim razdobljima praćenja omjeri izgleda (OR, engl. *odds ratios*) za rezistenciju bili su veći u pacijenata izloženih antibioticima nego u neizloženih, s tim da je najjača

povezanost bila u prvom mjesecu terapije, a sve manja u sljedećim razdobljima. Mala, ali još uvijek prisutna rezidualna povezanost zabilježena je i nakon 12 mjeseci od izloženosti lijeku. U neizloženih pacijenata zbirni omjeri izgleda (engl. *pooled odds ratios*) za rezistenciju varirali su u pojedinim razdobljima. U prvom je mjesecu terapije zbirni OR iznosio 0,44 (95 % CI 3,78 – 5,12). U pet studija s urinarnim bakterijama (14 348 ispitanika) zbirni omjeri izgleda za rezistenciju bili su 2,5 (95 % CI 2,1 – 2,9) unutar dva mjeseca od izlaganja antibiotiku, a 1,33 (95 % CI 1,2 – 1,5) za razdoblje unutar 12 mjeseci. U sedam studija s respiratornim patogenima (2605 ispitanika) zbirni OR bili su 2,4 (95 % CI 1,4 – 3,9) unutar dva mjeseca i 2,4 (95 % CI 1,3 – 4,5) unutar 12 mjeseci. Dulje trajanje antimikrobne terapije i učestalije propisivanje bili su udruženi s većim izgledima rezistencije, a studije koje su proučavale potencijal pojedinih antibiotika prema indukciji rezistencije nisu pružile konzistentne rezultate. Ta metaanaliza pružila je važne zaključke ne samo za primarnu zdravstvenu zaštitu, već i za bolničke infekcije. Izostanak jasne povezanosti pojedinih klasa antibiotika i rezistencije autori objašnjavaju činjenicom da rezistencija ne ovisi samo o glavnom infektivnom uzročniku. Rezistentni geni na plazmidima i integronima mogu prelaziti i na druge jedinke unutar klona ili između klonova patogenih mikroorganizama, ali i na komenzalne mikroorganizme. Budući da su oba događaja – i prijenos mikroorganizama među pojedinim osobama i propisivanje antibiotika u zajednici vrlo česti – čak i kratkotrajna izloženost nekom antibiotiku utječe istodobno i na kliconoštvo rezistentnih bakterija u jedne osobe, ali i na mnogo drugih osoba, odnosno na lokalnu razinu rezistencije u toj zajednici (82). Antibiotici povećavaju rizik kolonizacije ili infekcije rezistentnim bakterijama i u osoba koje ih nisu koristile. Pod selekcijskim pritiskom tih lijekova komenzalni ili patogeni organizmi mogu zadobiti nove mehanizme otpornosti (mutacije ciljnih enzima, promjene veznih mjesta na ribosomima, efluksne pumpe i sl.) ili pak znatno osnažiti postojeće (83).

Preporuke britanskog Medicinskog savjetodavnog odbora (engl. *Standing Medical Advisory Committee*) (84) o potrebi što manjeg propisivanja antibiotika tijekom što kraćeg vremena slijede ključne poruke iz ovog i sličnih istraživanja. Jedini način za izbjegavanje začaranog kruga između rezistencije i sve učestalije primjene sve snažnijih antibiotika širokog spektra jest izbjegavanje njihove primjene uopće – kad god je to moguće.

1.13 Dijagnostika nekompliciranih mokraćnih infekcija

U žena s klasičnim simptomima cistitisa prisutnost je simptoma najčešće dovoljna za postavljanje dijagnoze pa ni urinokultura ni testna traka nisu potrebni za ocjenu potrebe o započinjanju liječenja (85-88). Dijagnostika test-trakom i pregledom sedimenta može ipak pomoći da se, u slučaju negativnosti, isključi dio pacijenata s „lažnim simptomima“, odnosno iritacijom mokraćnog trakta bez prisutne infekcije. Određivanje nitrita i leukocita test-trakom ima visoku negativnu prediktivnu vrijednost te može značajno smanjiti primjenu antibiotika. Ako pak simptomi traju i uz terapiju, odnosno neposredno po prestanku uzimanja, nužno je pretpostaviti postojanje komplicirajućih čimbenika te odrediti urinokulturu. Vjerojatnost postojanja cistitisa samo na temelju kliničkih simptoma – u žena s dizurijom, učestalim mokrenjem i hematurijom, iznosi oko 50 %. Ako se tomu pridoda izostanak simptoma koji upućuju na vaginitis ili cervicitis (vaginalna iritacija ili iscjedak), vjerojatnost se povećava iznad 90 %, dok prisutnost tih simptoma smanjuje vjerojatnost na oko 30 % (89). Dijagnoza na temelju testne trake jednostavna je i točna kao inicijalna dijagnostička metoda te je gotovo zamijenila mikroskopski pregled sedimenta. Točnost je testne trake usporediva s mikroskopijom urina (90-91). Dva su najvažnija parametra testne trake leukocitna esteraza za semikvantitativno određivanje piurije i nitriti za bakteriuriju. Pozitivan nalaz jednog od dvaju parametara (leukocitne esteraze ili nitrita) ima 75 %-tnu osjetljivost (67 – 100 %) i 82 %-tnu specifičnost (67 – 98 %) (92). Pozitivan nalaz obaju parametara povećava donekle specifičnost (98 – 100 %), ali znatno smanjuje osjetljivost – na 35 – 84 %. Svaki od parametara zasebno ima ograničenja u pogledu interpretacije. Nitriti su nešto specifičniji od leukocitne esteraze (95 – 98 % u odnosu na 59 – 69 %), ali uropatogeni poput *S. saprophyticus*, *Pseudomonas* ili *Enterococcus spp*. nemaju sposobnost redukcije nitrata (93-94) pa oslanjanje samo na taj parametar nije dovoljno pouzdano.

Ipak, rezultati test-take nemaju prednost u odnosu na simptome. Kada simptomi nedvojbeno upućuju na urinarni infekt, negativan rezultat i leukocitne esteraze i nitrita ne isključuje infekciju (95-96). Osjetljivost je leukocitne esteraze smanjena kod visoke razine proteina ili glukoze u urinu, što se najčešće susreće u loše kontroliranom dijabetesu. Budući da je dijabetes uz to i komplicirajući čimbenik, slabija osjetljivost tog parametra znatno otežava donošenje odluke te je, kao i u slučaju nitrita, nedovoljno pouzdana kao samostalan pokazatelj. Leukocitna esteraza može biti lažno pozitivna pri bakterijskoj kontaminaciji vaginalnog sekreta u slučaju vaginitisa ili cervicitisa (97. Piurija je definirana kao prisutnost više od deset leukocita u kubnom milimetru urina i dobro korelira s bakterijskim koncentracijom od 10^5 kolonija/mL.

Bojenje po Gramu pouzdano je tek pri visokim koncentracijama mikroorganizama iznad 10^5/mL, stoga je nesigurna metoda za potvrđivanje dijagnoze u simptomatskih pacijenata s nekompliciranim cistitisima i manjim količinama bakterija ($10^2 – 10^3$/mL).

Ne treba zanemariti činjenicu da prediktivnu vrijednost svih testova za potvrdu mokraćne infekcije – i nemikrobioloških i mikrobioloških, donekle umanjuje i prethodna primjena antibiotika. Urinokultura nije nužna za potvrdu dijagnoze u pacijenata s nekompliciranim infekcijama donjih mokraćnih putova. Najčešće je dovoljno provjeriti urin test-trakom i/ili mikroskopijom, što uz sugestivne simptome dovoljno govori u prilog dijagnozi. Urinokultura je indicirana u kompliciranih infekcija, rekurentnih upala te pijelonefritisa gdje služi dijelom kao dijagnostičko sredstvo, a dijelom kao kontrola učinkovitosti terapije. U slučajevima kada su prisutni simptomi, a testna traka ili mikroskopija negativne, može pomoći u dijagnostičkom razjašnjavanju. Međutim, infekcija je malo vjerojatna ako nema piurije. Značajna je bakteriurija definirana prisutnošću 100 000 kolonija/mL, međutim taj kriterij ima visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost. Dokazano je, osim toga, da mnogi pacijenti sa simptomima infekcije imaju znatno manje koncentracije uropatogena (98). Ako je u urinu prisutan samo jedan izolat u koncentraciji od 10^2/mL ili većoj te ako je uzorak dobiven tehnikom čistog srednjeg mlaza, nalaz se prihvaća kao pozitivan. Ako je prisutno više bakterija u urinu dobivenom srednjim mlazom, tada je mnogo sigurniji kriterij od 10^5/mL (99). Urinokultura s koncentracijom mikroorganizama manjom od 10^2/mL negativna je ili neodređena u gotovo svim kliničkim oblicima uroloških infekcija.

Uobičajeno je da se uzorak za urinokulturu uzima tehnikom čistog srednjeg mlaza jer se time reducira na najmanju mjeru mogućnost kontaminacije bakterijama iz periuretralnog područja ili kože. Istraživanja su pokazala da je i uz striktno pridržavanje te tehnike moguća znatna kontaminacija (100-102). Uzimanje urina u sterilnu posudu bez posebne tehnike danas se smatra dovoljnim za odgovarajuću mikrobiološku analizu. Tehniku čistog srednjeg mlaza teže je objasniti starijim osobama koje nemaju dobru kontrolu mikcije te se često ne izvodi ispravno. Lifshitz i Kramer analizirali su razne tehnike uzimanja urina u 242 ispitanice koje su podijelili u tri skupine. Prva je skupina (77 pacijentica) davala urin u sterilnu posudu bez prethodne dezinfekcije periuretralnog područja i bez posebne tehnike. Druga je skupina (84 pacijentice) prethodno očistila kožu perineuma i ispuštala srednji mlaz, a treća je skupina još dodatno koristila vaginalni tampon za dezinfekciju. U svim se trima skupinama bilježila stopa kontaminacije i bila je svugdje podjednaka (29 %, 32 % i 31 %). Usporedbom skupina bez prethodne dezinfekcije i onih s čišćenjem periuretralne regije i ispuštanjem srednjeg mlaza nije

utvrđena razlika u kontaminaciji (28,6 % i 31,5 %, P = 0,65). Ispitanice su većinom bile mlađe žene sa simptomima mokraćne infekcije i uz konzultiranje liječnika u centrima PZZ-a, no unatoč svemu, uzimanje uzorka tehnikom srednjeg mlaza nije smanjilo stopu kontaminacije urina (100).

1.14 Liječenje nekompliciranih mokraćnih infekcija

Terapija nekompliciranih mokraćnih infekcija bila je, u proteklim dvama desetljećima, predmetom žustrih rasprava, pretrpjevši brojne promjene u pogledu odabira antibiotika prvog izbora, odabira alternativnih lijekova, doziranja i duljine primjene. Ujednačavanje razlika u stručnim stavovima nastupilo je tek početkom ovog desetljeća, publiciranjem široko citiranih smjernica Američkog infektološkog društva u 2011. godini (103) i preporukom o propisivanju samo jednog od triju antibiotika prvog izbora. Nove su preporuke donesene na temelju sustavnog kritičnog preispitivanja dokazne kvalitete publiciranih radova te rangiranja preporuka prema dokaznoj snazi.

Zajednička je temeljna poruka svih novijih smjernica u isticanju nekoliko općih pravila:

i) sprječavanje nastanka kolateralne štete izbjegavanjem antibiotika širokog spektra kod jednostavnih (nekompliciranih) infekcija,
ii) naglašavanje dobroćudne prirode akutnog cistitisa, odnosno tendencije spontanom prestanku,
iii) naglašavanje potrebe o verifikaciji dijagnoze isključivo jednostavnim dijagnostičkim testovima.

Sprječavanje nastanka kolateralne štete koja nastaje neracionalnom primjenom antibiotika širokog spektra dominantna je preporuka u gotovo svim smjernicama od 2010. godine do danas. Gotovo da se može reći kako je štetnije propisati antibiotik s visokim potencijalom stvaranja rezistencije nego pogriješiti dijagnozu cistitisa. Akutni je nekomplicirani cistitis relativno predvidljivog i samoograničavajućeg tijeka. U 25 – 42 % slučajeva nastupa spontano smirivanje simptoma i bez terapije. Učestalost je pijelonefritisa vrlo niska (104-106). Prema jednoj metaanalizi randomiziranih kliničkih studija (dvije kvalitetne studije s 962 ispitanika), nije bilo značajne razlike u riziku nastanka pijelonefritisa među liječenim i neliječenim nekompliciranim cistitisima (OR 0,33, CI 0,04 – 2,70) (106). Kod liječenih cistitisa – u pacijenata koji su primali antibiotike (pivmecilinam, nitrofurantoin) tijekom tri dana, njih se 0 – 0,15 % kompliciralo

pijelonefritisom. Kod neliječenih cistitisa u 0,4 – 2,6 % slučajeva bolest je progredirala u pijelonefritis. Na temelju ograničenih podataka s antibioticima koji nisu preporučeni kao prvi izbor, 0 do 15 pacijenata od 10 000 koji su primali antibiotik za nekomplicirani cistitis imalo je pijelonefritis (106). To opažanje potvrđuju i radovi o niskoj učestalosti morbiditeta u projektima u cilju smanjenja potrošnje antibiotika u mokraćnim infekcijama (107-108).

U prethodnom izdanju smjernica Američkog infektološkog društva (IDSA) iz 1999. g. lijek prvog izbora bio je sulfametoksazol-trimetoprim *per os*, dvaput dnevno tijekom tri dana, osim u sredinama gdje je rezistencija prelazila 10 % do 20 %. U tim je slučajevima alternativni lijek trebao biti fluorokinolon (109). Propisivanje se liječnika međutim znatno razlikovalo od tih preporuka jer su fluorokinoloni propisivani znatno više nego sulfametoksazol-trimetoprim (110-111) te su zbog toga u novim IDSA smjernicama preporuke izmijenjene određivanjem nitrofurantoina kao lijeka prvog izbora.

1.15 Selekcijski pritisak cefalosporina i fluorokinolona i kolateralna šteta

Kolateralna je šteta izraz kojim se opisuje istodobno nekoliko štetnih učinaka antibiotika širokog spektra: selekcija rezistentnih mikroorganizama (ubrzanjem prirodnih stopa mutacija), olakšavanje razmnožavanja i širenja rezistentnih sojeva supresijom nepatogene komenzalne flore te predominacija višestruko rezistentne flore (103). Ti učinci najčešće se susreću pri primjeni cefalosporina i fluorokinolona. Primjena je cefalosporina bila u ekološkim studijama udružena s nastankom vankomicin-rezistentnih enterokoka, ESBL producirajućih sojeva *K. pneumoniae*, s pojavom *Acinetobacter spp.* rezistentne na beta-laktame te *C. difficile*. Primjena fluorokinolona bila je povezana s infekcijama uzrokovanima meticilin-rezistentnim *S. aureusom* te fluorokinolonskom rezistencijom enterobakterija i *P. aeruginosa* (103). Kolateralna je šteta posebno nepovoljan događaj upravo kod akutnih nekompliciranih cistitisa jer se radi o neopasnim infekcijama blagog i predvidivog tijeka s tendencijom spontanog samoizlječenja. U opservacijskim studijama spontano izlječenje redovito nastupa u 25 – 42 % žena i bez ikakve terapije, odnosno čak i u slučajevima neodgovarajućeg liječenja (pogrešnog izbora antibiotika) (1). Dosadašnja istraživanja ipak ne podupiru potpuno simptomatsko liječenje kao što je primjerice slučaj s virusnim infekcijama gornjih dišnih putova jer je liječenje placebom uzrokovalo produljenje trajanja simptoma kao i manji, ali ipak bitan, rizik nastanka pijelonefritisa (88, 112).

Epidemiološke studije širom svijeta posljednjih desetljeće i pol bilježe snažan porast fluorokinolonske rezistencije u gotovo svih bakterijskih vrsta, osim *S. pneumoniae i H. influenzae* (60). Nositelji su rezistencije i gram-pozitivne i gram-negativne bakterije, uzročnici respiratornih, mokraćnih i drugih infekcija, u svim segmentima zdravstvenog sustava, ali s velikim varijacijama među pojedinim zemljama i regijama. Oko 30 – 60 % svih ESBL producirajućih enterobakterija posjeduju gene rezistencije istodobno prema beta-laktamima i prema fluorokinolonima. Ostatak ESBL producirajućih izolata ima nižu razinu fluorokinolonske rezistencije unatoč činjenici da na plazmidima imaju kodirajuće sekvence i za tu skupinu antibiotika. Štoviše, oko 10 – 30 % sojeva *S. pneumoniae* i *H. influenzae* nositelji su determinirajućih regija fluorokinolonske rezistencije (QRDR, engl. *quinolone resistance determining regions*), bez manifestne rezistencije. Ti sojevi u pravilu prolaze testove osjetljivosti neopaženo, što predstavlja veliku moguću opasnost jer mogu relativno brzo steći visoku razinu fluorokinolonske rezistencije i time ugroziti i pacijentov život (60). Osim te „tihe" rezistencije pojedinih patogenih mikroorganizama, dodatan problem u praćenju predstavlja slaba reprezentativnost uzoraka. Neke su studije, primjerice, koristile isključivo uzorke bolničkih pacijenata, i to nakon slabijeg reagiranja na inicijalnu terapiju, unatoč činjenici o velikom udjelu potrošnje tih lijekova u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U pojedinim zemljama u razvoju programi nacionalnog praćenja rezistencije ograničeni su na jedan ili dva laboratorija u cijeloj državi, umjesto pokrivanja cijelog teritorija, što također daje pogrešnu sliku o stvarnoj rasprostranjenosti problema (60).

Fluorokinoloni su uvedeni u terapijsku praksu krajem 1980-ih godina te su relativno brzo postali jedna od najpropisivanijih skupina lijekova zbog dobre podnošljivosti i (u to vrijeme) dobre učinkovitosti. Unatoč velikom skoku potrošnje, rezistencija je ispočetka bila ograničena samo na *S. aureus*, posebno na sojeve MRSA, i na *P. aeruginosa*. Međutim, od sredine 1990-ih godina fluorokinolonska se rezistencija počinje javljati u gotovo svim gram-pozitivnim i gram-negativnim vrstama. Među enterobakterijama izoliranima iz urina pacijentica u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i u hospitaliziranih pacijenata stope su se rezistencije kretale ispod 1 % sve do sredine 1990-ih. Nakon toga bilježi se relativno lagani trend porasta: od 1,2 % u 1998. preko 2,5 % u 2001. pa do 20 % u 2009., sa znatnim varijacijama između studija s bolničkim i izvanbolničkim uzorcima, ali isto tako s obzirom na istodobnu prisutnost mikroorganizama s produkcijom beta-laktamaza proširenog spektra ili bez njih (60). Razina se rezistencije kretala od 10 % u ESBL negativnih sojeva do 70 % u ESBL pozitivnih sojeva izoliranih iz urina pacijenata s nekompliciranim cistitisima. U pacijenata s kompliciranim infekcijama i ESBL

pozitivnim uzročnicima rezistencija je dostizala i do 90 %, što označava vrlo usku povezanost tih dvaju oblika rezistencije (113). Udio izolata s istodobnom rezistencijom na ciprofloksacin, sulfametoksazol-trimetoprim i gentamicin kretao se od 4,6 % u ESBL negativnih sojeva do 39,2 % u ESBL pozitivnih (114). U starijih osoba mokraćne su infekcije često uzrokovane ESBL producirajućim sojevima (56,2 %), a gotovo 80 % tih uzročnika istodobno je rezistentno i na fluorokinolone (115-116). U studijama praćenja fluorokinolonske rezistencije u izvanbolničkoj sredini bilježe se općenito niže stope: u Europi 1,7 – 12 %, u SAD-u od 3 % u 2000. g. do 17,1 % u 2010. g. (117-118). Visoka prevalencija fluorokinolonske rezistencije zabilježena je u razdoblju od 1992. do 1997. g. među zdravim osobama iz uzoraka fecesa u Španjolskoj: u 24 % odraslih i 16 % djece (119). Taj podatak ima posebnu težinu ako se zna da fluorokinoloni nisu indicirani u djece mlađe od 12 godina. Ta stopa asimptomatskog kliconoštva premašivala je stope rezistencije iz uzoraka bolničkih i izvanbolničkih infekcija (119), no više od toga zabrinjava činjenica o mogućnosti širenja u zajednici putem asimptomatskih kliconoša (120).

1.16 Empirijska terapija mokraćnih infekcija

Empirijska antimikrobna terapija mokraćnih infekcija temelji se na dvama pravilima:

i. Propisivanje preporučenog antibiotika prve linije samo kada smo potpuno sigurni da je riječ o urinarnoj infekciji – odnosno da je antibiotik zaista potreban – na temelju simptoma, testne trake i sedimenta, a bez dodatnog upućivanja na mikrobiološku obradu. U nekim je slučajevima mikrobiološka obrada ipak potrebna, ovisno o prethodnoj antimikrobnoj terapiji ili prisutnosti komplicirajućih čimbenika. Asimptomatska je bakteriurija nalaz mase bakterija u sedimentu ili u urinarnoj kulturi u bilo kojoj koncentraciji uz istodobnu odsutnost simptoma, odnosno uz minimalne simptome.

ii. Propisivanje preporučenog antibiotika prve linije samo kada smo potpuno sigurni da je riječ o nekompliciranoj infekciji, odnosno da klinički kontekst upućuje na nizak rizik terapijskog neuspjeha, odnosno prijelaza urinarne infekcije u rekurentnu ili komplikacije pijelonefritisa.

Empirijski pristup liječenju tih infekcija jednako je učinkovit kao i liječenje na temelju prethodne mikrobiološke analize. Little i sur. u randomiziranoj su kliničkoj studiji uspoređivali

pet različitih terapijskih pristupa akutnom cistitisu (121). Uzorak od 309 žena dobi između 18 i 70 godina podijeljen je metodom slučajnog uzorka u pet terapijskih skupina: empirijsku primjenu antibiotika, empirijsku odgodu propisivanja (do 48 sati), primjenu antibiotika samo na temelju simptoma (bodovni zbroj za svaki od simptoma: mutnoća urina, neugodan miris, nokturija i dizurija), primjenu antibiotika na temelju analize testnom trakom te primjenu na temelju nalaza signifikantne bakteriurije. Glavne mjere ishoda bile su intenzitet simptoma nakon drugog i četvrtog dana te primjena antibiotika. Simptomi su u pacijentica koje su uzimale antibiotik bez odgode trajali u prosjeku tri i pol dana i bili su umjerenog intenziteta. U pogledu brzine nestanka simptoma i smanjenja intenziteta nije bilo značajne razlike među svih pet skupina. Razlike među skupinama pojavile su se s obzirom na primjenu antibiotika (antibiotik bez odgode: 97 %, urinokultura: 81 %, testna traka 80 %, bodovanje simptoma: 90 % te odgođeni antibiotik: 77 %) te naknadno upućivanje na mikrobiološku analizu urina (antibiotik bez odgode: 23 %, urinokultura: 89 %, testna traka: 36 %, bodovanje simptoma: 33 % te odgođeni antibiotik: 15 %). Pacijenti s odgodom antibiotika do 48 sati manje su se javljali na kontrolne preglede, ali su im simptomi trajali u prosjeku 37 % dulje u usporedbi sa skupinom bez odgode. Autori su istaknuli kako su svi terapijski pristupi rezultirali podjednakom kontrolom simptoma te posebno naglasili neracionalnost prethodne mikrobiološke pretrage urina. Najučinkovitija strategija bila je ili primjena antibiotika samo na temelju dijagnostike trakom, s mogućom odgodom – ovisno o rezultatima, ili pak empirijska odgoda antibiotika (121). Metaanaliza randomiziranih studija Katchmana i sur. o kliničkoj i mikrobiološkoj učinkovitosti pokazala je da je trodnevno liječenje jednako učinkovito u postizanju kliničkog izlječenja (prestanka simptoma) kao i prolongirano (5 – 7 dana), međutim dulja primjena postiže ipak veće stope mikrobiološkog izlječenja. Prednost kratkotrajnih režima jest i u manjoj učestalosti nuspojava te manjem trošku liječenja (122-123).

1.17 Antibiotici prve linije u terapiji nekompliciranih infekcija

1.17.1 Nitrofurantoin

Nitrofurantoin je odobrila Američka uprava za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) 1953. godine, u Europi 1955., za liječenje infekcija donjeg mokraćnog trakta. Sljedeća dva desetljeća bio je u vrlo širokoj upotrebi, no početkom 1970-ih i pojavom sulfametoksazola-trimetoprima i beta-laktama, učinkovitih prema gram-negativnim bakterijama (cefaleksin odobrila FDA 1969. godine), propisivanje se znatno smanjuje (124). U

posljednjim dvama desetljećima znatno je poraslo zanimanje za taj lijek, dijelom zbog porasta rezistencije na sulfametoksazol-trimetiprim i fluorokinolone, a dijelom zbog impresivne kliničke i mikrobiološke učinkovitosti u nekompliciranih cistitisa, praćene niskim potencijalom prema razvoju rezistencije (124-125). Početkom 2000-ih ponovno se pojavljuje kao lijek prvog izbora u antimikrobnim smjernicama, što koincidira sa širenjem prevalencije ESBL producirajućih i karbapenem-rezistentnih bakterija u bolničkim i izvanbolničkim sredinama (103, 126). Danas je taj lijek široko prihvaćen, s gotovo posvuda stalnim porastom propisivanja, što je nesumnjivo ohrabrujući trend. Štoviše, njegova je upotreba u porastu i u muškaraca i starijih osoba iako je ranije u tim skupinama bila ograničena (127-129). Posjeduje nekoliko mehanizama antibakterijskog učinka. Na mjestu djelovanja prelazi u aktivnu formu redukcijom nitro-skupine pomoću bakterijskih nitroreduktaza. Nastali nitro-metaboliti kao visoko reaktivni spojevi snažno se vežu za ribosome i inhibiraju nekoliko enzima uključenih u sintezu bakterijske DNK, RNK te enzima uključenih u metabolizam (Krebsov ciklus) (130). Nakon peroralne primjene dobro se resorbira, ali prisutnost hrane ubrzava resorpciju te bioraspoloživost iznosi oko 80 % (131-132). Budući da terapijske koncentracije postiže samo u mokraćnom mjehuru, nije indiciran za liječenje pijelonefritisa ni prostatitisa zbog slabe distribucije u prostatično tkivo (133). Stope izlječenja cistitisa iznose 88 – 93 % (134-135).

Prema originalnim uputama proizvođača, ne preporučuje se primjena u pacijenata s početnim bubrežnim zatajenjem (klirens kreatinina 60 ml/min ili manje) zbog smanjene učinkovitosti i povećanog rizika periferne neuropatije i pulmonalne toksičnosti (136). U Beersovim kriterijima Američkog gerijatrijskog udruženja (u starijoj inačici prije 2015.) klasificiran je kao potencijalno neodgovarajući lijek za primjenu u starijih osoba, no u novim je smjernicama ta preporuka izmijenjena. Nakon objavljivanja velike kohortne studije koja je utvrdila nepromijenjenu učinkovitost i nisku učestalost ozbiljnih nuspojava (137), upotreba je dopuštena i pri klirensu kreatinina do 30 ml/min (138). Cunha i sur. pokazali su sigurnost primjene i visoku učinkovitost u pacijenata s trećim stupnjem bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina 30 – 60 ml/min) (139). Lijek je siguran za primjenu u trudnoći (osim u trećem tromjesečju) i u djece (1, 140). Trajanje liječenja ne bi smjelo biti kraće od sedam dana jer su ranije studije s trodnevnom primjenom utvrdile perzistenciju patogena u periuretralnom, vaginalnom i rektalnom području (140-141). U randomiziranoj studiji Gupta i sur., objavljenoj 2007. godine, utvrđena je podjednaka učinkovitost nitrofurantoina tijekom pet dana i sulfametoksazol-trimetoprima tijekom tri dana (142) te se ponekad u literaturi navodi i petodnevna terapija (143).

Nitrofurantoin je u Hrvatskoj registriran samo u makrokristaliničnom obliku, što znači da ga uvijek treba dozirati u intervalima od šest sati. Terapijska je doza 50 – 100 mg. Proizvodi se u dvama oblicima: makrokristaliničnom, u dozama od 50 mg (registriran u Hrvatskoj kao Ninur), s doziranjem svakih 6 sati te makrokristalinično-monohidratnom, 100 mg (registriran u Njemačkoj, V. Britaniji, SAD-u), s doziranjem svakih 12 sati. ISKRA-ine smjernice pak preporučuju doziranje svakih 12 sati (ili 8 sati u posljednjoj reviziji), što za makrokristalinični pripravak s poluvremenom eliminacije od 0,5 – 1 sat ni u kojem slučaju nije dovoljno za održavanje učinkovitih baktericidnih koncentracija u urinu (144-145). Posebno je koristan u infekcijama udruženima s kateterima. Djeluje prema većini gram-negativnih uzročnika (s izuzetkom *P. aeruginosa* i *Proteus spp*) te prema enterokokima. Djeluje i na vankomicin-senzitivne (VSE) i na vankomicin-rezistentne enterokoke (VRE). U bolničkim infekcijama udruženima s kateterima najčešći su uzročnici *E. coli* i enterokoki (VRE i VSE) prema kojima je sačuvao djelotvornost desetljećima (125,146-147). Nitrofurantoin se izdvaja izvrsnom učinkovitošću prema višestruko rezistentnim gram-negativnim uzročnicima, uključujući fluorokinolon-rezistentne i beta-laktam-rezistentne sojeve (ESBL producirajuće *E. coli* i K. *pneumoniae*) (148) te je po tome umnogome jedinstven antibiotik. To je i dodatan razlog zašto ga treba pravilno dozirati, odnosno izbjegavati dulje intervale doziranja (svakih osam sati ili svakih 12 sati), što se često susreće u praksi. Dozu treba reducirati jedino pri kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (svakih 8 ili 12 sati), no i u tom se slučaju pokazao učinkovitim. Uspješna eradikacija uzročnika zabilježena je i pri glomerularnoj filtraciji ispod 30 ml/min (139).

1.17.2 Fosfomicin

Fosfomicin je sintetiziran 1969. g., ali se u mnogim zemljama počeo primjenjivati tek u novije vrijeme (u Njemačkoj je odobren 1992., u Hrvatskoj 2013.). Njemačka baza podataka „Arzneimitteldatenbase“ određuje ga kao rezervni antibiotik u liječenju nekompliciranih cistitisa, iza nitrofurantoina i trimetoprima (149). Po kemijskoj strukturi (epoksid fosfonične kiseline) nije srodan ostalim antibioticima. Mehanizam djelovanja sastoji se u inhibiciji sinteze staničnog zida u ranim stadijima. Djeluje baktericidno na proliferirajuće bakterije. Spektar djelovanja obuhvaća gram-pozitivne koke – *H. influenzae, E.coli, Proteus spp., Salmonella spp., Shigella spp*. Ne djeluje na enterokoke i *P. aeruginosa*. Učinkovit je i protiv nekih anaeroba, s izuzetkom *Bacteroides spp*. Rezultati *in vitro* testiranja ne koreliraju dobro s

kliničkom učinkovitošću, a osim toga testovi osjetljivosti nisu standardizirani i u većini se kliničkih laboratorija ne koriste rutinski (149). Bioraspoloživost iznosi oko 40,6 %, resorpcija je bolja nakon obroka, a u urinu se nalazi u nepromijenjenom obliku s udjelom oko 32 – 54 % peroralne doze. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 2 – 3 sata, a poluvrijeme je eliminacije 3 – 4 sata. Ne metabolizira se u jetri, već se primarno izlučuje nepromijenjen bubrezima putem glomerularne filtracije. Dobro prodire u tkiva urogenitalnog sustava (bubrezi, stijenka mokraćnog mjehura, prostata, sjemeni mjehurići), no koncentracije su nešto niže nego u urinu. Urinarne su koncentracije manje pri smanjenoj bubrežnoj funkciji, pa se u pacijenata s niskim klirensima (CrCl 7 – 54 ml/min) koncentracija snižava s 32 % na 11 %. Baktericidan je učinak ovisan o vremenu (engl. *time-dependent killing*), što znači da se optimalan učinak postiže kada je slobodna koncentracija lijeka iznad minimalne inhibitorne (% fT > MIC) tijekom 40 – 50 % doznog intervala (149).

Unatoč širokom antimikrobnom spektru, oralni je preparat odobren samo u liječenju akutnog nekompliciranog cistitisa u žena starijih od 12 godina. Jedna je randomizirana klinička studija pokazala rano kliničko izlječenje u 91 % pacijenata te bakteriološku eradikaciju podjednaku nitrofurantoinu (150), no druge studije nisu uspjele reproducirati tu učinkovitost. Sustavni pregled randomiziranih studija objavljenih između 1987. i 1999. g. o primjeni jednokratne doze u akutnom cistitisu utvrdio je podjednaku učinkovitost s usporednim antibioticima – fluorokinolonima, trimetoprimom, nitrofurantoinom i beta-laktamima, s omjerom izgleda (OR) za izlječenje ili poboljšanje 1,0. Sustavnim je pregledom bilo obuhvaćeno 27 studija, od kojih deset randomiziranih i pet dvostruko slijepih, s ukupno 1657 pacijenata (151), međutim većina je radova imala metodoloških manjkavosti. Randomizirana klinička studija otvorenog tipa Huttnera i sur. (2018.), o usporedbi učinkovitosti fosfomicina i nitrofurantoina, pokazala je slabiju kliničku (58 % nasuprot 70 %) i mikrobiološku (63 % naspram 74 %) učinkovitost fosfomicina 28 dana nakon liječenja (152). Istraživanje je bilo multinacionalno, u Poljskoj, Švicarskoj i Izraelu, s ukupno 513 uključenih žena. Nitrofurantoin se primjenjivao u makrokristaliničnom obliku, 100 mg svakih osam sati, fosfomicin jednokratno 3 grama (152-153).

Neovisno o dvojbama oko mikrobiološke učinkovitosti, u stručnoj su literaturi sve brojniji stavovi o potrebi revizije terapijske doze: 3 grama jednom dnevno, uz ponavljanje svaki treći dan do ukupno devet dana, osobito ako je riječ o sumnji na rezistentne uzročnike (153). Dobra učinkovitost prema višestruko rezistentnoj *E. coli* svojstvo je koje čini taj antibiotik pouzdanim, bar u bližoj budućnosti (154). U istraživanju Ou i sur. zabilježene su visoke stope učinkovitosti

(i do 96 %) prema ESBL producirajućim i AmpC sojevima uropatogene *E. coli*, u uzorcima iz triju kanadskih bolnica u razdoblju 2015. – 2016. godine (155). Nekoliko nerandomiziranih studija analiziralo je kliničku učinkovitost prema višestruko rezistentnim organizmima. U radu Neunera i sur. postignuto je 59 %-tno mikrobiološko izlječenje u retrospektivnoj studiji 41 pacijenta s rezistentnim uropatogenima (70 % odnosilo se na ESBL producirajuće sojeve *E. coli* ili *K. pneumoniae*) (156), dok je u radu Pullukcu i sur. postignuto kliničko i mikrobiološko izlječenje među 94 % i 79 % od 52 pacijenta s cistitisom uzrokovanim ESBL producirajućim bakterijama (157). Te rezultate, koliko god bili pozitivni, ipak treba uzimati s određenim oprezom jer *in vitro* osjetljivost prema *K. pneumoniae* dokazano je slabija nego prema drugim enterobakterijama (158-159). No najveća prijetnja njegovoj pouzdanosti u toj indikaciji dolazi brzim širenjem plazmidnog tipa rezistencije. Rezistencija na fosfomicin nije se mnogo mijenjala tijekom vremena, vjerojatno zbog dominiranja „sporijeg“ tipa širenja, odnosno kromosomskih mutacija kojima se sprječava preuzimanje lijeka u bakterijsku stanicu. U novije su vrijeme sve učestaliji izvještaji o plazmidnom tipu rezistencije kojim se kodiraju inaktivirajući enzimi te upozorenja o ubrzanom širenju te pojave. To klonalno širenje često je povezano s rezistencijom na druge antibiotske skupine, uglavnom beta-laktame. Studija Jianga i sur. iz 2015. godine (160) o prisutnosti FosA3 KPC-2 gena na istom plazmidu i mogućeg klonalnog širenja upozorava i nalaže pojačan nadzor nad tom pojavom. Ranije optimistične prognoze o stabilnoj razini rezistencije prema fosfomicinu potječu iz razdoblja prije znatnog porasta njegove upotrebe. U Kini je, na primjer, njegova potrošnja višestruko porasla u posljednjim dvama desetljećima, stoga noviji podatak o 45 %-tnoj rezistenciji odgovara tom porastu potrošnje (161).

Kod rekurentnih infekcija te suspektnih na rezistentne uzročnike primjenjivao se i 2 – 3 tjedna, svaki drugi dan, ali i svakodnevno. Maksimalno trajanje primjene nije bilo ograničeno i ovisilo je o nalazima urinokulture. U kliničkim studijama kod kroničnih prostatitisa uzrokovanim ESBL producirajućom *E. coli* rezistentnom na ciprofloksacin i beta-laktame primjenjivan je svakodnevno u trajanju od nekoliko tjedana (162) do nekoliko mjeseci (163-164). Najčešća su nuspojava bile učestale rijetke stolice. Primjena svaki drugi ili treći dan tijekom dva tjedna nije uspjela iskorijeniti ESBL producirajuću *E. coli*, nego tek nakon tri mjeseca (162).

1.17.3 Sulfametoksazol-trimetoprim

Sulfametoksazol-trimetoprim započeo se primjenjivati otprilike istodobno (odobren u Njemačkoj u travnju 1970. godine) kada i fosfomicin i cefaleksin. Ta sinergijska kombinacija dvaju aktivnih antibiotika danas je opravdana samo u ograničenim indikacijama (npr. kod pneumonije uzrokovane *P. jiroveci*), dok u nekompliciranim cistitisima više nije lijek izbora jer nema prednost u odnosu na monoterapiju trimetoprimom (165). Nedostatak je te kombinacije u povećanom riziku nastanka nuspojava te u selekciji ESBL pozitivnih sojeva (166). Učestalost je rezistencije na svaku od komponenti gotovo identična (165). U liječenju pijelonefritisa gotovo je napušten zbog proširenosti rezistencije iznad 10 – 20 % u većini europskih zemalja, a isto tako prestao se primjenjivati za gonoroični uretritis. Nuspojave pretežno uzrokuje sulfonamidska komponenta ne pružajući pritom nikakvu dodatnu korist. Nuspojave su karakteristične za sulfonamidsku komponentu: trombocitopenija, hepatotoksičnost i kožne reakcije koje ponekad mogu biti i životno ugrožavajuće (Stevens-Johnsonov sindrom, toksička epidermalna nekroliza). Kombinacija trimetoprima i sulfametoksazola u tom je pripravku u omjeru 1 : 5. Nakon resorpcije u tankom crijevu kvantitativni odnosi i poluvijek eliminacije ostaju nepromijenjeni u istom omjeru, tijekom 10 – 12 sati. Mehanizam antibakterijskog učinka u inhibiciji je metabolizma folata, vezanjem svakog od sastojaka na različite enzime unutar bakterijske stanice. Antimikrobni spektar obuhvaća *E. coli, Proteus spp., Enterobacter spp., Salmonella spp., Shigella spp., Klebseilla* i još neke vrste iz skupine enterobakterija. *P. aeruginosa* i *Enterococcus spp.* posjeduju intrinzičnu rezistenciju. U terapiji nekompliciranih cistitisa uzrokovanih osjetljivim uzročnicima te doziranjem dvaput dnevno 960 mg tijekom tri dana pokazuje visoku kliničku (86 – 100 %) i mikrobiološku učinkovitost (85 – 100 %) (103).

Bitna prednost sulfametoksazol-trimetoprima u odnosu na nitrofurantoin i fosfomicin jest relativno dobra učinkovitost u infekcijama donjeg mokraćnog sustava muškaraca zbog dobre distribucije u tkivo prostate. Prije primjene u akutnom i kroničnom prostatitisu potrebno je prethodno analizirati osjetljivost uzročnika. U istraživanjima u kojima je uspoređivan s ciprofloksacinom pokazivao je podjednake stope ranog kliničkog i bakteriološkog izlječenja kao i komparator (167). Gupta i sur. pokazali su njegovu učinkovitost, čak i pri stopama rezistencije od 30 % (168) unatoč odredbama IDSA-smjernica o izbjegavanju propisivanja u sredinama sa stopama rezistencije iznad 20 % (103).

1.18 Edukacijske intervencije za poboljšanje propisivanja

Glavni cilj svih edukacijskih intervencija usmjerenih ka potrošnji i obrascu propisivanja antibiotika istodobno je smanjenje upotrebe tih lijekova kao i poboljšanje racionalne primjene. Najsvrsishodniji je pristup navedenim ciljevima preko edukacijskih intervencija i mjerenja njihova učinka na temelju objektivnih pokazatelja. Studije koje se bave tim problemom dizajnirane su vrlo raznoliko: od randomiziranih kliničkih pokusa, preko prospektivnih intervencijskih studija „prije i poslije“, do kvazi-eksperimentalnih pokusa. Mjere ishoda edukacijskih intervencija najčešće su stopa propisivanja i postotak promjene stope propisivanja nakon intervencije. Stopa propisivanja antibiotika definirana je kao udio recepata za svaku specifičnu indikaciju, i uključivala je jedan ili više antibiotika. Studija Hernandez-Santiago i sur. mjerila je, naprimjer, utjecaj intervencije na broj recepata na 1000 pacijenata s obzirom na četiri antibiotika: amoksicilin klavulansku kiselinu, cefalosporine, fluorokinolone i klindamicin (169), dok su Hurlimann i sur. mjerili učinak na temelju promjene broja izdanih recepata penicilinskih antibiotika u infekcijama dišnog sustava, odnosno postotkom izdanih recepata u odnosu na preporučene indikatore kvalitete potrošnje (170). Ciljevi istraživanja koje su odredili ti autori bili su porast propisivanja penicilina u respiratornim infekcijama, porast propisivanja sulfametoksazol trimetoprima u nekompliciranim infekcijama donjeg mokraćnog sustava te smanjenje upotrebe fluorokinolona u egzacerbacijama kronične opstruktivne plućne bolesti. Vellinga i sur. umjesto apsolutnih brojeva recepata koristili su postotke promjene recepata preporučenih antibiotika prve linije za mokraćne infekcije prije i poslije intervencije, u intervencijskim skupinama A i B, u odnosu na kontrolnu skupinu (171).

Učinkovitost svih oblika intervencija u cilju poboljšanja propisivanja, kao i promjene u trendovima potrošnje određenog antibiotika mogu se najbolje pratiti ako su točno definirani predmet i ciljevi intervencije. U sustavnim pregledima literature (172-173) intervencije se klasificiraju prema segmentu zdravstvenog sustava (bolnički, izvanbolnički, bolnica ili odjel, regija u kojoj radi skupina obiteljskih liječnika), kliničkom problemu (respiratorne infekcije, mokraćne infekcije), vrsti edukacijskog materijala (letci, članci, posteri, smjernice, seminari, predavanja), medijima kroz koje se edukacija odvija (tiskani materijal, mrežne stranice, medicinski računalni programi, ali i individualni susreti voditelja istraživanja ili timova za praćenje potrošnje antibiotika s liječnicima), duljini intervencije (kratkotrajne se odvijaju u jednom danu ili nekoliko dana, dugotrajne nekoliko mjeseci ili godina), primjeni jedne ili više vrsta intervencijskih postupaka te zadanim ciljevima (povećanje propisivanja antibiotika preporučenog u smjernicama ili smanjenje propisivanja antibiotika s visokim potencijalom

stvaranja rezistencije, promjena stavova o opravdanosti primjene antibiotika u nekoj indikaciji i slično).

Intervencije su, prema tomu, podjednako složene kao i problematika kojom se bave, a podjednako su raznoliki i čimbenici koji se razmatraju u svrhu racionalizacije. Najveću važnost za obiteljske liječnike imaju intervencije usmjerene povećanju propisivanja preporučenih antibiotika („antibiotika prve linije“) s obzirom na usko definiran klinički problem (na primjer upala srednjeg uha u djece starije od tri godine, nekomplicirani cistitisi u žena starijih od 18 godina, izostavljanje antibiotika u pacijenata s Centor bodovnim zbrojem manjim od dva, propisivanje ili izostavljanje antibiotika u starijih osoba s kateterima u ustanovama za njegu i sl.). Drekonja i sur. u sustavnom pregledu studija o poboljšanju kvalitete propisivanja u izvanbolničkoj sredini navode podatak da u literaturi dominiraju intervencije u segmentu respiratornih infekcija, dok su informacije o učinkovitost intervencija u drugim češćim izvanbolničkim infekcijama znatno rjeđe. Od 50 odabranih studija, njih 29 ili 58 % predstavile su rezultate o učinkovitosti programa racionalizacije propisivanja za respiratorne infekcije, a 17 ili 34 % za miješane ili nespecificirane infekcije (173).

U randomiziranoj studiji provedenoj u Norveškoj među 142 liječnika obiteljske medicine praćen je, među ostalim varijablama, i učinak intervencije na potrošnju antibiotika za grlobolju i za mokraćne infekcije (174). Intervencija je obuhvaćala distribuciju edukacijskog materijala, tečajeve za liječnike i pomoćno medicinsko osoblje, podsjetnike u medicinskim računalnim programima, kao i materijal za pacijente. Nakon devet mjeseci u skupini timova koji su primali edukacijski materijal za grlobolju, smanjeno je propisivanje antibiotika za 3 %, a u skupini za mokraćne infekcije za 5,1 % (174). Autori i ovdje ističu velike varijacije u potrošnji antibiotika među liječnicima. Kratkotrajna edukacijska intervencija u trajanju od samo 15 minuta smanjila je neracionalno propisivanje antibiotika u pacijenata s pozitivnim urinokulturama u domovima za starije osobe u Kanadi. Edukacija se sastojala od kraćeg predavanja (prezentacije u trajanju 15 minuta), s dodatkom postera i edukacijskog letka. Medicinske sestre i njegovateljice u domovima za starije informirane su o glavnim dijagnostičkim kriterijima za mokraćnu infekciju, štetnosti prekomjerne primjene antibiotika i antimikrobnoj rezistenciji. Nakon tromjesečnog se razdoblja bitno smanjio broj pacijenata s asimptomatskom bakteriurijom nepotrebno liječenom antibioticima (175).

Prekomjerna upotreba antibiotika u kompliciranim urološkim infekcijama u starijih osoba i u pacijenata s kateterima zaseban je javnozdravstveni problem. Centar za prevenciju i kontrolu

bolesti u SAD-u (CDC) navodi podatak o 70 % štićenika u domovima za starije koji su primili bar jedan antibiotik tijekom godine, od čega je 40 – 75 % vjerojatno neprimjereno (176). Glavni instrument u provođenju racionalizacije antimikrobne potrošnje (engl. *antimicrobial stewardship*) u tom kontekstu upravo su edukacijske intervencije, od individualnog rada s medicinskim sestrama, njegovateljicama ili liječnicima do izrade i distribucije putem različitih medija (posteri, letci, mrežne stranice i sl.) (177). Edukacija je ujedno i financijski najisplativija metoda pomoću koje se, uz relativno skromna ulaganja, mogu postići dugotrajni učinci u ispravljanju neracionalne propisivačke prakse (178). Brojni edukacijski programi o razumnoj uporabi antibiotika u bolničkim i izvanbolničkim ustanovama, utemeljeni na višedisciplinarnom pristupu, obuhvaćaju problematiku bakterijske rezistencije, nefarmakološke kontrole infekcija higijenskim mjerama, indikacije za primjenu antibiotika, optimalnog empirijskog te optimalnog ciljnog liječenja. Velik broj višedisciplinarnih intervencija u bolničkoj sredini s raznim tehnikama prezentiranja odnosi se i na pravilno dijagnosticiranje i izbjegavanje primjene antibiotika u asimptomatskoj bakteriuriji (178).

Hernandez-Santiago i sur. postigli su dugotrajno smanjenje potrošnje četiriju antibiotika s visokim potencijalom nastanka rezistencije (amoksicilin-klavulanska kiselina, cefalosporini, fluorokinoloni i klindamicin) primjenom složene intervencije među obiteljskim liječnicima u pokrajini Tayside, u Škotskoj (169). Istraživanje je trajalo osam godina (2005. – 2012.) i uključivalo gotovo sve obiteljske liječnike u pokrajini. Za edukaciju je priređeno posebno izdanje časopisa Tayside Prescriber, pojednostavljene su antimikrobne smjernice, sa sažetkom na jednoj stranici o najčešćim infekcijama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i preporučenim antibioticima. Liječnici su primali i redovite povratne informacije o vlastitoj potrošnji antibiotika uz usporedbu s drugim liječnicima u okruženju. Praćenje potrošnje četiriju ciljanih skupina antibiotika nije bilo povezano sa specifičnim dijagnozama. Tim za praćenje antimikrobne terapije pružao je stručne savjete i pomagao liječnicima u donošenju odluka o terapiji u nejasnim slučajevima, na individualnoj bazi. Dodatno su priređeni i edukacijski materijali za podjelu pacijentima. Istraživanje je pokazalo značajno smanjenje potrošnje četiriju antibiotika (među fluorokinolinima bio je najzastupljeniji ciprofloksacin, s 90 %-tnim udjelom). Nakon 6, 12 i 24 mjeseca nakon početka intervencije (u 2009. g.) propisivanje je bilo manje za 33,5 % (95 % CI 26,1 – 40,9), 42,2 % (95 % CI 34,2 – 50,2) i 55,5 % (95 % CI 45,9 – 65,1). Ukupna se količina antibiotika pritom nije mijenjala. Za nekoliko je antibiotika zabilježen porast: doksiciklin, nitrofurantoin i trimetoprim, a potrošnja se makrolida također smanjila. Autori su zaključili da je intervencija postigla cilj, uz napomenu da je zamjena

preporučenih antibiotika u smjernicama učinkovitija u odnosu na naputke o izostavljanju (izbjegavanju) antibiotika (169).

Studija Butlera i sur. promatrala je utjecaj kombinirane intervencije na potrošnju antibiotika u populaciji u skrbi obiteljskih liječnika u Walesu, u bilo kojoj indikaciji (179). Istraživanje je trajalo godinu dana (2007. – 2008. g.), provedeno je među 68 obiteljskih liječnika koji su skrbili o 480 000 osoba. Metode učenja obuhvaćale su stručne članke i smjernice, individualan rad s liječnicima, videoseminare s prezentacijom komunikacijskih vještina temeljenih na konceptu motivacijskog intervjua, praćenje rada u uobičajenom kontekstu, razmjenu iskustava i stavova s drugim liječnicima putem mrežnih stranica te sudjelovanje u seminarima s prikazima slučajeva. Potrošnja je antibiotika u svim indikacijama na završetku intervencijskog razdoblja smanjena za 14 recepata/1000 stanovnika, dok je u kontrolnoj skupini porasla za 12 recepata/1000 stanovnika. Prosječno smanjenje potrošnje iznosilo je 4,2 % (0,6 % – 7,7 %) u svim dobnim skupinama i za sve indikacije tijekom jedne godine. Značajna redukcija potrošnje (u broju recepata na 1000) registrirana je za fenoksimetilpenicilin (7,3 %) i makrolide (7,7 %) koji se primjenjuju kod respiratornih infekcija. Fluorokinolonski su se antibiotici u intervencijskoj skupini smanjili s 20,9/1000 na 20,8/1000, trimetoprim je zabilježio porast sa 63,2/1000 na 66,6/1000. Cefalosporini su neznatno smanjeni – s 50,0/1000 na 49,5/1000, amoksicilin-klavulanska kiselina – s 34,6/100 na 33,7/1000. Zanimljiv je podatak o relativnom udjelu amoksicilin-klavulanske kiseline u odnosu na amoksicilin: prije intervencije u intervencijskoj je skupini propisano 215,8/1000 recepata amoksicilina i 34,6/1000 recepata amoksicilin-klavulanske kiseline. Amoksicilin-klavulanska kiselina u Velikoj je Britaniji (Walesu) činila tek 16,03 % opsega propisivanja amoksicilina, a u našoj je zemlji, prema podatcima HALMED-a, amoksicilin-klavulanska kiselina daleko najpropisivaniji antibiotik (72). Nitrofurantoin i fosfomicin nisu bili uključeni u praćenje (179). Randomizirana studija Hürlimanna i sur. o primjeni smjernica na potrošnju antibiotika za respiratorne i mokraćne infekcije provedena je u Švicarskoj 2011. – 2012. g. na uzorku od 136 liječnika obiteljske medicine (170). Intervencija se sastojala od izrade smjernica za antimikrobnu terapiju nekompliciranih dišnih i mokraćnih infekcija, uz slanje povratnih informacija dvaput godišnje o obrascu propisivanja svakog sudionika. Mjera ishoda za mokraćne infekcije bila je povećanje propisivanja sulfametoksazol-trimetoprima. Propisivanje fluorokinolona praćeno je samo s obzirom na egzacerbacije kronične opstruktivne bolesti pluća, no moglo je utjecati, iako neizravno, i na pokazatelje uspješnosti antimikrobne terapije cistitisa. Ukupno su tijekom dvogodišnjeg razdoblja propisana 34 682 recepata. Potrošnja antibiotika za akutni sinusitis i

druge respiratorne infekcije kao i fluorokinolona za KOPB nije se razlikovala između intervencijske i kontrolne skupine. Značajan porast propisivanja zabilježen je samo za penicilin V u dišnih infekcija i sulfametoksazol-trimetoprim u nekompliciranih cistitisa (170). Ukupan je broj recepata fluorokinolona na 100 pacijenata/godišnje za mokraćne infekcije ipak bio manji u intervencijskoj nego u kontrolnoj skupini (36,5/100 u odnosu na 52,1/100), neovisno o propisivanju kod KOPB-a. Sulfametoksazol-trimetroprim bio je zastupljen s 39,0/100 recepata u intervencijskoj i 26,4/100 recepata u kontrolnoj skupini (170). Nitrofurantoin i fosfomicin nisu bili ni u ovoj studiji predmetom intervencije.

Nedavno provedena edukacijska intervencija u cilju smanjenja potrošnje antibiotika širokog spektra tijekom rada u dežurnim ambulantama (engl. *out-of-hours service*) u Irskoj pokazala je da se mogu postići velike promjene u propisivanju na temelju vrlo jednostavnog koncepta (180). Intervencija se temeljila isključivo na računalnom programu. Prilagodba se programa sastojala u isticanju upozorenja (crveni signal) prilikom propisivanja antibiotika širokog spektra, odnosno zelenog signala pri odabiru preporučenog antibiotika. Ta je adaptacija razvijena na temelju nacionalnih antimikrobnih smjernica. Izdavanje recepata nije bilo povezano sa specifičnom indikacijom. Potrošnja je lijekova praćena u dvama tromjesečnim razdobljima, u 2017. i 2018. Potrošnja pet antibiotika širokog spektra (amoksicilin-klavulanske kiseline, tetraciklina, makrolida, cefalosporina i fluorokinolona) smanjena je s 44 % na 17 %. Od istaknute je važnosti bilo smanjenje recepata za amoksicilin-klavulansku kiselinu (s 33 % na 10 %) jer se radilo o najčešće propisivanom antibiotiku druge linije prema važećim smjernicama za dišne i mokraćne infekcije. Pet antibiotika u „zelenoj zoni“ (penicilin V, amoksicilin, flukloksacilin, nitrofurantoin i trimetoprim) imalo je povećan relativan udio na završetku intervencije, pretežito na račun amoksicilina (s 35 % na 55 %). Propisivanje nitrofurantoina nije se promijenilo (1 % prije intervencije i 1 % poslije intervencije), dok je udio trimetoprima porastao s 1 % na 2 %. Relativno nizak udio nitrofurantoina vjerojatno je rezultat niže prevalencije nekompliciranih cistitisa u posjetima izvan radnog vremena, no metodologija prikupljanja podataka ne omogućuje izvođenje preciznih zaključaka o povezanosti s morbiditetom (180).

1.19 ESAC indikatori kvalitete propisivanja

Koncept indikatora kvalitete postupaka i usluga u kliničkoj praksi uveden je krajem 1990-ih godina radi olakšanja standardizacije, mjerenja i usporedbe medicinskih usluga u širem smislu (181). Zbog potrebe za ujednačavanjem pristupa u evaluaciji raznih aspekata zdravstvene skrbi, pojavilo se mnoštvo različitih definicija i pristupa istom problemu u različitim zemljama. Indikatori su kvalitete odraz potrebe za preciznijom i ujednačenom definicijom određenog postupka ili procesa zdravstvene skrbi. Značajan motiv za razradu tih indikatora bio je i opravdavanje financijskih i materijalnih troškova koji su se izdvajali za zdravstvo, odnosno poboljšanje transparentnosti zdravstvene potrošnje (181). Indikatori kvalitete u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, odnosno obiteljskoj medicini razvijali su se već u samom početku odvojeno od bolničke skrbi što je i razumljivo s obzirom na specifičnosti rada te struke (182-183). Vrlo brzo uočena je važnost indikatora kvalitete kao jednog od temeljnih instrumenata za ocjenu učinkovitosti obiteljske prakse te kao polazne točke za planiranje mjera unaprjeđenja i poboljšanja rada. Primarna se zdravstvena zaštita može vrjednovati, prema nekim podatcima, s čak oko 400 različitih pokazatelja (182). Indikator kvalitete definiran je kao mjerljivi element izvedbe nekog medicinskog postupka za koji je stručnim konsenzusom utvrđeno da može poslužiti u ocjeni kvalitete postupka ili utjecati na njegovo poboljšanje (184).

Projekt europskog praćenja potrošnje antibiotika (ESAC) u zemljama Europske unije započeo je još 1997. godine radi stjecanja uvida u potrošnju antibiotika općenito te pojedinih antimikrobnih skupina prema najčešćim indikacijama. Zadatak koji je skupina stručnjaka postavila pred sebe nije bio nimalo jednostavan: u tako raznolikoj sredini kakva je Europa, s mnoštvom jezika, kultura, neravnomjernog ekonomskog razvitka i povijesnog nasljeđa koji se neposredno odražavaju na zdravstvene modele i zdravstvenu politiku, trebalo je prema jedinstvenim kriterijima prikupiti podatke o potrošnji antimikrobnih lijekova. Projekt su postupno prihvatile gotovo sve europske države te je danas dostupan zdravstvenim radnicima i široj javnosti putem mrežnih stranica (185). Obradom prikupljenih podataka već od samih početaka projekta opažene su znatne varijacije antimikrobne potrošnje među pojedinim zemljama te postojanje gradijenta potrošnje između juga i sjevera kontinenta (znatno veća potrošnja u zemljama južne i jugoistočne Europe). Razlike u potrošnji nisu se mogle objasniti razlikama u morbiditetu. Prvi komentari tih podataka odnosili su se na opis veličine problema i mogućih posljedica po javno zdravstvo zemalja s visokom potrošnjom. Nakon utvrđivanja varijabilnosti u potrošnji, projekt ESAC razradio je i prijedlog mjera za ujednačavanje primjene antibiotika prema dijagnozama te naglasio potrebu smanjivanja njihove upotrebe (186).

Nakon publiciranja prvih rezultata ESAC studije, stručna udruženja u zemljama s prevelikom potrošnjom dobila su mogućnost usporedbe s „malim potrošačima“ (npr. skandinavskim zemljama), a time i mogućnost planiranja i provedbi mjera za njezino smanjivanje, zahvaljujući jedinstvenoj metodologiji prikupljanja i obrade. Slične inicijative pojavile su se i u drugim zemljama: u SAD-u je Nacionalni odbor za osiguranje kvalitete (NCQA, engl. *National Committee for Quality Assurance*) uvrstio 2009. godine ukupnu potrošnju antibiotika u indikatore kvalitete zdravstvene skrbi, a Škotski odbor za antimikrobne lijekove (SAPG, engl. *Scottish Antimicrobial Prescribing Group*) iznio je prijedlog da sezonske varijacije u potrošnji fluorokinolona ne bi smjele varirati više od 5 % (184). Coenen i sur. predložili su na temelju prikupljenih podataka, između 1997. i 2003., dvanaest pokazatelja optimalne potrošnje antibiotika, s aspekta antimikrobne rezistencije, dobrobiti za bolesnike, cijene i zdravstvene politike i planiranja, ali s težištem na antimikrobnim lijekovima (186). Ti pokazatelji nisu obuhvaćali dijagnoze ili dijagnostičke postupke, čime je njihova važnost u kliničkoj praksi znatno umanjena jer analiza potrošnje lijekova bez poznavanja razloga za propisivanje (indikacija) ne omogućuje širi uvid u problematiku (187).

Radi ispravljanja uočenih nedostataka, radna skupina projekta ESAC za izvanbolničko liječenje (engl. *ESAC Ambulatory Care Subproject Group*) 2010. godine razradila je indikatore antimikrobne potrošnje prema dijagnozama, odnosno indikacijama za propisivanje (188). Dijagnoze su označene prema međunarodnoj klasifikaciji u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (ICPC2, engl. *International Classification of Primary Care*), s pretpostavkom da je taj način evidentiranja nešto pouzdaniji u odnosu na Međunarodnu klasifikaciju bolesti (10. revizija) SZO-a. Odabrano je šest najčešćih indikacija za propisivanje antibiotika (prema redoslijedu učestalosti): akutni bronhitis/bronhiolitis, akutna infekcija gornjih dišnih putova, cistitis/druga mokraćna infekcija, akutni tonzilitis, akutni/kronični sinusitis, akutni otitis media i pneumonija. Svakoj od sedam najčešćih dijagnoza pridružena su tri indikatora: i) udio pacijenata unutar određenih dobnih skupina/spola kojima je propisan antibiotik, ii) udio pacijenata unutar određenih dobnih skupina/spola kojima je propisan antibiotik prema smjernicama, iii) udio pacijenata unutar određenih dobnih skupina/spola kojima je propisan fluorokinolonski antibiotik. Te je indikatore evaluirala skupina od 40 stručnjaka (nastavnika obiteljske medicine, mikrobiologa, infektologa, farmakoepidemiologa i farmaceuta) iz 25 zemalja, uzimajući u obzir kvalitetu znanstvenih dokaza u dostupnoj literaturi te važnost u smanjenju širenja antimikrobne rezistencije, dobrobit za bolesnika, cijenu, zdravstvenu politiku i planiranje te praktičnu primjenjivost za individualne propisivače (188). Lista predloženih specifičnih indikatora

kvalitete antimikrobnog propisivanja prema dijagnozama odnosi se na sedam najčešćih dijagnoza: akutni bronhitis/bronhiolitis, akutna respiratorna infekcija, akutni cistitis ili druga urinarna infekcija (šifra IPCP2 R: U71), akutni tonzilitis, akutni sinusitis, akutni otitis ili miringitis te pneumonija.

Procjena svakog indikatora s obzirom na validnost i primjenjivost u praksi obavljena je u dvama krugovima bodovanja na temelju sedam kriterija: 1) potencijala prema smanjenju rezistencije, 2) dobrobiti za pacijenta, 3) farmakoekonomske isplativosti, 4) zdravstvene politike, 5) praktične primjenjivosti za liječnika propisivača, 6) utemeljenosti na dokazima, 7) stupnja primjenjivosti prema zadanoj ljestvici. Četrdeset stručnjaka iz 25 zemalja EU-a i Izraela ocijenilo je pozitivno sve indikatore po svim kriterijima, s izuzetkom udjela pacijentica starijih od 18 godina s akutnim cistitisom i propisivanja antibiotika za sustavnu primjenu (ATK J01, prihvatljivi raspon: 80 – 100 %). Taj indikator nije prikupio dovoljno bodova jedino po kriteriju farmakoekonomske isplativosti. Interpretacija validnosti indikatora relativno je jednostavna. Indikator udjela pacijenata kojima je propisan antibiotik za sustavnu primjenu interpretira se tako da niži udjeli označavaju kvalitetniju zdravstvenu skrb, osim u slučaju cistitisa i pneumonije. Pri bodovanju pojavile su se razlike među stručnjacima iz pojedinih zemalja zbog razlika u broju posjeta za određene dijagnoze. Dok se u nekim zemljama primjerice pacijenti konzultiraju s liječnikom telefonom zbog prehlade ili akutnog cistitisa, u drugim zemljama pacijenti više prakticiraju izravan kontakt, što bitno utječe na udjele prihvatljivih raspona. Pouzdanost procjene validnosti pojedinih indikatora umanjivala je i praksa odgođenog propisivanja antibiotika koja je također znatno varirala u pojedinim zemljama, ovisno o edukacijskim, socio-kulturnim i brojnim drugim čimbenicima. Naposljetku, udio pacijenata kojima je propisan preporučeni antibiotik može odstupati u različitim zemljama zbog razlika u preporukama nacionalnih smjernica, a udio pacijenata kojima je propisan fluorokinolon može varirati zbog različitih stopa rezistencije (188).

Glavni motiv istraživanja problematike antimikrobnog liječenja mokraćnih infekcija među obiteljskim liječnicima u Republici Hrvatskoj bila je potreba za racionalizacijom primjene antimikrobnih lijekova, i to prvenstveno za smanjenjem ukupne količine antibiotika, a zatim i njihovim optimalnim usklađivanjem s indikatorima kvalitete i smjernicama. Brojni su radovi pokazali da je prekomjerna upotreba tih lijekova jedan od glavnih poticajnih čimbenika rezistencije (189-190). Preporuke antimikrobnih smjernica usmjerene smanjenju njihove primjene kao i edukacijske intervencije prema zdravstvenim radnicima, ali i široj javnosti, pokazale su zadovoljavajuće rezultate. Smanjenje upotrebe antibiotika zaustavilo je rastuće

trendove rezistencije i preokrenulo ih u negativnom smjeru (191-192). U anglosaksonskoj literaturi ta je problematika mnogo detaljnije razrađena i analizirana nego kod nas, i to radi unaprjeđenja propisivanja i identificiranja metodoloških i dijagnostičkih prepreka i što veće racionalizacije (171). U domaćoj stručnoj literaturi, unatoč velikom propisivanju antimikrobne terapije (193-195), do sada nisu objavljeni radovi koji bi analizirali učinke edukacijske intervencije na indikatore kvalitete propisivanja. Nedostaju i istraživanja o izvanbolničkoj potrošnji antibiotika, posebice antibiotika za mokraćne infekcije, s ESAC indikatorima kvalitete specifičnim za dijagnozu.

1.20 Kontinuirana edukacija kao mjera za ispravljanje neracionalnog propisivanja

Glavni ciljevi antimikrobne terapije mokraćnih infekcija nisu se izmijenili još od početaka antibiotske ere: postizanje kliničkog (prestanak simptoma) i mikrobiološkog izlječenja te u novije vrijeme i očuvanje učinkovitosti postojećih antibiotika. Novi izazovi i dvojbe u svakodnevnoj praksi zahtijevaju i novo razumijevanje i ubrzano mijenjanje tradicionalnih stavova u pristupu antimikrobnoj terapiji. Edukacijska je intervencija za neposredne ciljeve imala porast propisivanja antibiotika prve linije, smanjenje broja recepata za fluorokinolone te usklađivanje s ESAC indikatorima kvalitete. Osim tih, intervencijom se nastojalo ostvariti i nekoliko drugih ciljeva, poput: obnavljanja znanja među obiteljskim liječnicima o praktičnoj primjeni antibiotika u toj indikaciji, uz izbjegavanje ponavljanja poznatih činjenica o etiologiji i patogenezi mokraćnih infekcija; povećanja samostalnosti u donošenju kliničkih odluka: pojašnjavanje dijagnostičkog i terapijskog pristupa kod nekompliciranih slučajeva, prepoznavanje čimbenika komplikacija, i slično. Edukacijskim člankom nastojalo se povećati sigurnost i samopouzdanje u liječenju infekcija rezistentnim uzročnicima – rezistentne infekcije u pacijenata bez dodatnih komplicirajućih čimbenika već su sada većinom u djelokrugu rada obiteljske medicine i trebale bi ostati, bez potrebe za upućivanjem u sekundarnu zdravstvenu zaštitu;

Praćenje antimikrobne rezistencije neodvojivo je povezano s praćenjem antimikrobne potrošnje jer se radi o jedinstvenom ekološkom trendu. Ključne činjenice o selekcijskom pritisku na mikroorganizme i njegovim posljedicama potrebno je ugraditi u temelje profesionalne edukacije svih zdravstvenih radnika, a posebice liječnika obiteljske medicine. Podizanje je svijesti o opasnostima rezistencije za medicinu i cjelokupno društvo te o činjenici da su postojeći antibiotici možda najbolji koje ćemo ikad imati nužno, ali još uvijek nedovoljno. Istodobno s kvalitativnim pomakom u profesionalnoj edukaciji te edukacijom šire javnosti

potrebno je utvrditi mehanizme nadzora nad prekomjernom i/ili po strukturi neodgovarajućom potrošnjom, uz korektivne mjere koje bi u najkraće vrijeme ispravile uočene pogreške. Rezistencija mikroorganizama postavlja sumnju u ispravnost brojnih ranijih preporuka i stavova. Oštra podjela mokraćnih infekcija na nekomplicirane i komplicirane imat će u budućnosti možda sve manju važnost zbog porasta učestalosti rezistentnih mikroorganizama u etiologiji. Time će odabir optimalnih antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti postajati sve teži, a procjena učinkovitosti terapije sve nesigurnija. Jedina učinkovita, a možda i jedina preostala strategija suprotstavljanja budućim izazovima jest racionalizacija propisivanja na liniji jednostavnih, na provjerenim dokazima utemeljenih smjernica i praćenja indikatora kvalitete potrošnje. Obiteljski liječnici, kao najveći propisivači antibiotika i ujedno najbolji poznavatelji populacije o kojoj skrbe, trebaju postati aktivni sudionici u iznalaženju i provođenju mjera racionalizacije (uz mikrobiologe, infektologe i farmaceute) antimikrobne potrošnje. Naposljetku, postoji potreba i za boljom koordinacijom rada i boljom komunikacijom između primarnog i sekundarnog zdravstvenog sektora u pogledu skrbi o pacijentima s kompleksnim urološkim problemima.

Mijenjanje ustaljenih navika u propisivanju antimikrobnih lijekova izuzetno je složeno i zahtijeva usklađene napore između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, akademskih centara i administracije zdravstvenog osiguranja. Razine su se rezistencije do sada samo povećavale pa je vrlo vjerojatno da će tako biti i u doglednoj budućnosti. Geni se rezistencije šire velikom brzinom, istim putovima i transportnim sredstvima kojima se kreću i ljudi. Postojeće znanje ne može predvidjeti sve okolnosti koje pogoduju širenju rezistencije niti planirati mjere za sve eventualnosti. Očuvanje učinkovitosti antibiotika ovisi upravo o sposobnosti brze prilagodbe antimikrobne terapije novim okolnostima. Na nacionalnoj razini primaran je cilj racionalizacije smanjenje ukupne potrošnje antibiotika, dok je na lokalnoj razini važnije povećanje nadzora primjene smjernica i indikatora kvalitete.

Najučinkovitije mjere za smanjivanje prekomjerne potrošnje jesu stalna edukacija i pružanje povratnih informacija liječnicima. Trenutačno važeće antimikrobne smjernice za liječenje mokraćnih infekcija u Hrvatskoj trebalo bi nadopuniti s obzirom na novije podatke iz stručne literature koji se odnose na: 1.) liječenje nekompliciranih cistitisa u muškaraca; 2.) doziranje nitrofurantoina (svakih šest sati 50 – 100 mg, a ne svakih osam sati 100 mg) 3.) doziranje fosfomicina pri sumnji na nekompliciranu infekciju donjih mokraćnih putova uzrokovanu rezistentnim uzročnicima (tri grama jednokratno, svaki drugi dan, tri primjene), neovisno o spolu pacijenta te 4.) liječenje mokraćnih infekcija u djece.

2 HIPOTEZA

Propisivanje antibiotika za mokraćne infekcije u uzorku obiteljskih liječnika u Hrvatskoj nije usklađeno s hrvatskim antimikrobnim smjernicama (ISKRA) ni s ESAC indikatorima kvalitete propisivanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Antimikrobna se terapija može unaprijediti kratkotrajnom edukacijskom intervencijom usmjerenom prema smanjenju ukupne potrošnje antibiotika, smanjenju propisivanja antibiotika širokog spektra, povećanju propisivanja antibiotika prve linije te boljim usklađivanjem sa smjernicama o primjeni antibiotika. Edukacijskom intervencijom može se smanjiti neujednačenost u izboru antimikrobnih lijekova među liječnicima.

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi su ovoga istraživanja:

I. prikazati potrošnju antibiotika za mokraćne infekcije u stvarnom vremenu na temelju podataka o posjetama liječniku zbog mokraćnih infekcija i propisanih antibiotika iz zdravstvenih kartona; prema ukupnom broju recepata, broju recepata na 100 pacijenata te relativnim udjelima u odnosu na sve antibiotike za sustavnu primjenu (ATK šifra J01), za svakog liječnika zasebno, u cjelokupnom razdoblju praćenja;

II. prikazati potrošnju antibiotika za nekomplicirane mokraćne infekcije u žena iznad 18 godina i usporediti je s ESAC indikatorima kvalitete prije i poslije edukacijske intervencije za sljedeće skupine:

a – udio pacijentica iznad 18 godina s cistitisom/drugom urinarnom infekcijom kojima je propisan antibiotik za sustavnu primjenu (ATK J01) – prihvatljivi raspon 80 – 100 %,

b – udio pacijentica iznad 18 godina s cistitisom/drugom urinarnom infekcijom kojima je propisan preporučeni antibiotik (ATK šifre J01XE, J01EA ili J01XX) (J01XE – derivati nitrofurana, J01EA – trimetoprim i derivati, J01XX – fosfomicin) – prihvatljivi raspon 80 – 100 %,

c – udio pacijentica iznad 18 godina s cistitisom/drugom urinarnom infekcijom kojima je propisan antibiotik iz skupine flurokinolona – (ATK šifra J01M) – prihvatljivi raspon 0 – 5 %;

III. usporediti propisivanja nitrofurantoina, fosfomicina i sulfametoksazol-trimetoprima prije i nakon edukacijske intervencije;

IV. analizirati razumijevanja ključnih poruka edukacijske intervencije na temelju anketnih odgovora liječnika obiteljske medicine;

V. analizirati povezanost stupnja profesionalne izobrazbe obiteljskih liječnika (sa specijalizacijom iz obiteljske medicine ili bez nje) te radnog iskustva s opsegom potrošnje antibiotika za mokraćne infekcije;

VI. analizirati povezanost stupnja profesionalne edukacije obiteljskih liječnika i radnog iskustva s ESAC indikatorima kvalitete antimikrobne terapije.

4 ISPITANICI I METODE

Istraživanje je ustrojeno kao prospektivna intervencijska studija s uključivanjem 42 liječnika obiteljske medicine radi analize propisivanja antimikrobnih lijekova za liječenje mokraćnih infekcija prije i poslije kratkotrajne edukacijske intervencije.

4.1 Etička prihvatljivost

Mišljenjem Etičkog povjerenstva (klasa: 602-04/19-08/04, urudžbeni broj: 2158-61-07-19-04, od 25. siječnja 2019.) predloženo je istraživanje višedisciplinarno etički prihvatljivo te je u skladu s inauguriranim temeljnim etičkim načelima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima.

4.2 Tijek istraživanja

Provedba edukacijske intervencije, uz bilježenje broja recepata povezanih s dijagnozama mokraćnih infekcija (MKB šifre N10 – N49), odvijala se tijekom osam mjeseci (od 1. ožujka 2019. do 31. listopada 2019.), odnosno četiri mjeseca prije i četiri mjeseca nakon intervencije. U intervencijskom razdoblju promatran je tijekom 8 mjeseci učinak edukacijskog materijala (članka) na specifični segment propisivanja (nekomplicirani cistitis u žena iznad 18 godina), i s obzirom na specifični odabir antibiotika (antibiotici prve linije u usporedbi s antibioticima širokog spektra). Učinak edukacije mjeren je brojem recepata na 100 pacijenata antibiotika prve linije i antibiotika širokog spektra prije i poslije intervencije, te potom obavljen statistički test za neparametrijske podatke radi procjene značajnosti razlika između dvaju vezanih uzoraka. Dodatno je primjena antibiotika u nekompliciranom cistitisu (kao jedinoj indikaciji) uspoređena i s indikatorima kvalitete propisivanja.

Dodatno je antimikrobna potrošnja tijekom cjelokupnog razdoblja istraživanja analizirana radi utvrđivanja eventualne povezanosti između duljine radnog staža i završene specijalizacije iz obiteljske medicine s potrošnjom antibiotika, mjereno brojem recepata na 100 pacijenata.

Tijek istraživanja

I Pripremna faza: lipanj 2018. g. – veljača 2019. g.

Pozivanje liječnika za sudjelovanje: dostava poziva i uvodnog pisma s obrazloženjem svrhe i ciljeva istraživanja

Kontaktirano: 105 liječnika iz cijele zemlje

Prihvatilo sudjelovanje: 42 liječnika

Priprema edukacijskog materijala: članka i dodatka s prikazima slučajeva iz prakse

II Razdoblje prije intervencije: 1. 3. 2019.g. – 30. 6. 2019. g.

Prikupljanje podataka o propisivanju antibiotika

III Edukacijska intervencija: 25. 6. 2019. g. – 30. 6. 2019. g.

Dostava edukacijskog materijala sudionicima istraživanja (Prilog 1.)

IV Razdoblje poslije intervencije: 1. 7. 2019. g. – 31. 10. 2019. g.

Prikupljanje podataka o propisivanju antibiotika

V Provjera znanja: 25. 10. 2019. g. – 31. 10. 2019. g.

Dostava upitnika o razumijevanju ključnih poruka članka (Prilog 2.)

Prikupljanje odgovora

Prilikom preuzimanja podataka iz elektroničkih kartona (u mjesečnim izvješćima) nije bilo moguće razdvajati posjete liječniku koji nisu rezultirale propisivanjem antibiotika, već je svaki posjet bio povezan s izdavanjem recepta. Indikatori kvalitete antimikrobnog liječenja predviđaju prihvatljivi raspon od 80 – 100 % za bilo koji antibiotik za sustavnu primjenu te

80 – 100 % za preporučeni antibiotik. Edukacijski je članak podijeljen svim timovima elektroničkom poštom u posljednjem tjednu lipnja 2019. Na završetku istraživanja liječnicima je poslan i upitnik o razumijevanju edukacijskih poruka s deset pitanja.

Osnovna jedinica promatranja bio je tim obiteljske medicine. Učinak edukacijske intervencije mjeren je brojem recepata na 100 pacijentica antibiotika prve i druge linije za nekomplicirani cistitis, prije i poslije intervencije. Antibiotici za mokraćne infekcije uključivali su 10 najčešćih lijekova: nitrofurantoin, fosfomicin, sulfametoksazol-trimetoprim, amoksicilin-klavulanska kiselina, norfloksacin, ciprofloksacin, cefuroksim, cefaleksin, cefiksim i cefpodoksim, neovisno o tome pripadaju li lijekovima prvog izbora prema smjernicama ili ne. Mokraćne su infekcije registrirane u elektroničkim kartonima pacijenata prema šiframa Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB), 10. revizije. Pri bilježenju dijagnoza mikrobiološka potvrda (mikrobiološko dokazivanje uzročnika, testiranje osjetljivosti) nije bila preduvjet, već je težište stavljeno isključivo na empirijsku dijagnozu na temelju kliničke slike i eventualno uz primjenu najjednostavnijih dijagnostičkih pomagala (testna traka), što je najčešće i slučaj u radu liječnika obiteljske medicine.

Podatci o antimikrobnoj rezistenciji nisu prikupljani. Svi sudionici dobili su uvodno pismo s pozivom na sudjelovanje i detaljnim objašnjenjem svrhe i ciljeva rada te obrazac suglasnosti za prikupljanje podataka koji su, nakon potpisivanja, slali voditeljima medicinskih računalnih programa kojima su se koristili. Praćenje ukupne potrošnje antibiotika, kao i edukacijska intervencija odvijali su se za sve sudionike istodobno, bez naknadnog uključivanja. Tijekom edukacijske intervencije i statističke obrade u svrhu utvrđivanja statističke značajnosti učinka cjelokupni uzorak liječnika tretiran je kao vezani uzorak.

4.3 Edukacijska intervencija

Edukacija se sastojala od jednog članka od oko 3 000 riječi, s dodatkom o prikazima slučajeva iz svakodnevne prakse obiteljske medicine (17 slučajeva nekompliciranih i kompliciranih mokraćnih infekcija). U članku su opisane aktualne spoznaje o empirijskom liječenju nekompliciranih mokraćnih infekcija na temelju međunarodnih smjernica. Osnovne informacije o suvremenom pristupu toj problematici dobivene su pretraživanjem baza podataka Pubmed, EBSCO i Uptodate pomoću ključnih riječi. Posebno je naglašena različitost nekompliciranih i kompliciranih infekcija koje u terapijskom smislu predstavljaju dva odvojena

entiteta, unatoč činjenici da su etiološki i patogenetski povezane. Učestale i neodgovarajuće liječene jednostavne nekomplicirane infekcije mogu postati rekurentne te samim tim i komplicirane, što, uz eventualnu prisutnost uroloških ili internističkih komorbiditeta znatno otežava liječenje, odnosno smanjuje izglede mikrobiološke eradikacije i kliničkog oporavka. Komplicirajući čimbenici navedeni su prema klasifikaciji Europskog urološkog udruženja (EUA). U drugom su dijelu prikazani klinički slučajevi iz prakse s najvažnijim elementima za donošenje odluka u realnim uvjetima (komorbiditeti, komplicirajući čimbenici), opisom provedene dijagnostike te prethodnom antimikrobnom terapijom, s komentarima. Ovaj oblik intervencije procijenjen je kao najsvrsishodniji te potencijalno najučinkovitiji s obzirom na uvjete rada u obiteljskoj medicini (veliki broj posjeta, kratko trajanje pojedine konzultacije te nedostatak vremena obiteljskih liječnika zbog opterećenosti administrativnim obvezama).

Neposredno preuzimanje podataka iz elektroničkih kartona obavljali su operateri medicinskih računalnih programa udaljenim pristupom na računala liječnika. Prije dostavljanja podataka voditelju istraživanja, informatičari su uklanjali identifikacijske podatke pacijenata i obavljali sve nužne modifikacije u skladu s propisima o zaštiti podataka. Osobni podatci pacijenata bili su zaštićeni jednokratnim šifriranim kodom za svaki registriran posjet u medicinskom računalnom programu. Odgovore na anketni upitnik liječnici su trebali vratiti voditelju istraživanja do završetka istraživanja (31. listopada 2019. g.). Postotak točno riješenih odgovora od 50 % i više odabran je kao zadovoljavajući kriterij za razumijevanje članka. Svaki liječnik iznad odabranog praga točnih odgovora smatran je kako je ispravno razumio temeljne poruke edukacije.

4.4 Uzorak

U istraživanje su bili uključeni obiteljski liječnici iz cijele Hrvatske neovisno o završenoj specijalizaciji iz obiteljske medicine, radnom iskustvu ili radnom statusu – kao zaposlenici domova zdravlja ili u koncesiji. Osnovna obilježja i opseg rada obiteljskih liječnika podjednaki su, neovisno o radnom statusu. U skrbi imaju pacijente svih dobnih skupina te zbrinjavaju na primarnoj razini sve zdravstvene probleme neovisno o vrsti i trajanju, pa tako i mokraćne infekcije s popratnim komplicirajućim čimbenicima ili bez njih. Glavni kriterij uključivanja bio je neprekidni rad u ordinaciji opće/obiteljske medicine dulje od jedne godine. Kriteriji isključivanja bili su odsutnost s posla dulje od dva mjeseca zbog bolovanja, porodiljnog dopusta i sl. te promjena mjesta rada (promjena ordinacije) u razdoblju duljem od dva mjeseca, zbog

otežanog prikupljanja podataka. Izostanak s posla zbog godišnjeg odmora nije razmatran kao isključni kriterij jer je većina liječnika izostajala dva do tri tjedna, a osim toga bili su dužni osigurati zamjenu te time i kontinuitet rada ordinacije. Svi liječnici koji su prihvatili sudjelovanje zadovoljili su glavni kriterij uključivanja, i niti jedan nije izostajao s posla niti promijenio sjedište ordinacije tijekom cjelokupnog trajanja istraživanja. Osnovne informacije o svrsi i ciljevima istraživanja te poziv na sudjelovanje liječnici su dobili telefonski ili elektroničkom poštom. Ukupno je kontaktirano 105 liječnika, a 42 prihvatilo je sudjelovanje. Uzorak nije bio slučajan. Svakom je liječniku dodijeljen identifikacijski kod radi skrivanja osobnih podataka. Podatci su prikupljani prema sljedećim kategorijama:

- identifikacijski kod liječnika
- naziv antibiotika, doza, interval doziranja, oblik lijeka (tableta, kapsula), broj pakiranja
- početak i završetak antibiotske terapije (trajanje liječenja)
- identifikacijski kod pacijenta, dob i spol pacijenta
- šifra dijagnoze mokraćne infekcije.

Osnovni su tip varijabli numeričke (diskretne), mjerene intervalnom skalom. Optimalna veličina uzorka izračunata je pomoću statističkog softvera G power i iznosila je 38 sudionika. Ukupan je broj liječnika bio nešto veći (42) te je taj broj uključen u konačnu statističku obradu. Glavna jedinica mjerenja za testiranje statističke značajnosti učinka edukacijske intervencije bio je broj recepata na 100 pacijenata. Liječnici su upisivali svako izdavanje antibiotika u elektronički karton u trenutku posjeta, neovisno o tome je li mokraćna infekcija mikrobiološki ili laboratorijski potvrđena. Ponavljanje istog ili drugog antibiotika istom pacijentu unutar mjesec dana registrirano je kao dva zasebna propisivanja. Liječnici su slali potpisanu suglasnost informatičarima koji su potom dostavljali navedene podatke voditelju istraživanja na mjesečnoj bazi. Pojedini liječnici dostavljali su podatke neposredno voditelju istraživanja elektroničkom poštom i osobnim kontaktom uz prethodno brisanje identifikacijskih podataka o pacijentima.

4.5 Statistička obrada

Statistička obrada obavljena je pomoću programa TIBCO Statistica, v. 13.5.0.17, TIBCO Software, Pallo Alto, California. U opisu numeričkih varijabli koristile su se standardne mjere centra i raspršenosti – medijani, kvartili i interkvartilni rasponi (IQR, engl. *interquartile range*). Podatci o potrošnji antibiotika, iskazani brojem recepata na 100 pacijenata prikazani su u

tablicama i dijagramima. Povezanost između radnog iskustva liječnika i profesionalne razine (završene specijalizacije iz obiteljske medicine ili bez nje) te potrošnje antibiotika na 100 pacijenata testirana je Mann-Whitneyjev U testom za nezavisne neparametrijske uzorke. Za ocjenu učinkovitosti intervencije, odnosno ispitivanje nulte hipoteze o nepostojanju razlika između dvaju skupova opservacija (prije i poslije) u istom uzorku upotrijebljen je Wilcoxonov test ranga i predznaka (engl. *Wilcoxon matched pair signed rank test*). Očekivalo se odbacivanje nulte hipoteze o nepostojanju razlika između dvaju vezanih uzoraka prije i poslije intervencije, pri vjerojatnosti pogreške tipa I od 0,05.

Obavljene su četiri skupine mjerenja:

- ukupan broj recepata za sve mokraćne infekcije (za žene i muškarce, svih dobnih skupina, raspon dijagnoza N10 – N49)
- ukupan broj recepata za žene iznad 18 godina s dijagnozom nekompliciranog cistitisa (MKB šifra N30.0 – N30.9), prije i poslije intervencije
- broj recepata za nitrofurantoin, fosfomicin i sulfametoksazol-trimetoprim – za žene iznad 18 godina s dijagnozom nekompliciranog cistitisa prije i poslije intervencije
- broj recepata za fluorokinolonske antibiotike (ATK J01 M) – za žene iznad 18 godina, s dijagnozom nekompliciranog cistitisa, prije i poslije intervencije.

Veličina uzorka izračunata je pomoću statističkog softvera G power odabirom mogućnosti *Wilcoxon signed-rank* (*one sample size*) i odgovarajuće značajnosti i snage. Za uočavanje najmanjeg mogućeg učinka u razlici numeričkih varijabli između dviju zavisnih skupina (odnosno uočavanje najmanjeg mogućeg učinka od 10 % u razlici između broja recepata prije i poslije intervencije), uz razinu značajnosti 0,05 i snagu 0,8, najmanja potrebna veličina uzorka iznosila je 34 tima. Uz uvećanje za 10 % optimalna veličina uzorka bila je 38 timova. Ukupan broj liječnika koji je prihvatio sudjelovanje u istraživanju bio je 42.

5 REZULTATI

U pripremnoj fazi kontaktirano je od lipnja 2018. telefonom ili elektroničkom poštom 105 obiteljskih liječnika, od čega su 42 prihvatila sudjelovanje u istraživanju. Dobni se raspon kretao od 29 do 67 godina (medijan 53, IQR 17,5), a radni staž između 4 i 35 godina. Većina liječnika (27) završila je specijalizaciju iz obiteljske medicine i radila 10 i više godina nakon specijalističkog usavršavanja. Uzorak je obuhvatio timove iz cijele zemlje, ali neujednačeno po regijama. Najveći je udio liječnika obavljao praksu u istočnoj i središnjoj Slavoniji (25) te Istri i Primorsko-goranskoj županiji (11), dva su tima radila na otocima (Korčula), jedan u sjeverozapadnoj Hrvatskoj te po jedan u Zagrebu, Ogulinu i Karlovcu. U gradovima je radilo 25 timova, a u selima i prigradskim naseljima 17 timova. Uzorak je liječnika predstavljao oko 1,80 % svih obiteljskih liječnika u zemlji (42/2336), skrbeći o populaciji od 67 547 osoba (31 883 muškarca i 36 686 žena) ili 1,66 % stanovništva Hrvatske, prema podatcima Državnog zavoda za statistiku iz 2020. g. (67 547/4 067 000).

5.1 Dobna i spolna struktura populacije u skrbi timova obiteljske medicine

U segmentu populacije u skrbi liječnika bilo je relativno malo predškolske (747/67 547 ili 1,1 %) i školske djece (7560/67 547 ili 11,2 %). Većinu su činile odrasle osobe (43 465/67 547 ili 64,3 %) ili stariji od 65 godina (16 857/67 547 ili 24,9 %) (tablica 5.1.). Prema broju pacijenata na listi, većina je liječnika imala između 1300 i 1900 pacijenata (medijan: 1652). Devet je liječnika skrbilo o više od 1900 pacijenata (ORD3, ORD10, ORD14, ORD18, ORD28, ORD31 i ORD33), a četiri su liječnika imala oko 1200 pacijenata ili manje (ORD9, ORD25, ORD37 i ORD41).

Tablica 5.1. Dobna i spolna struktura populacije u skrbi liječnika obiteljske medicine

		Broj stanovnika	*%*
Spol			
	muški	31 214	46,21
	ženski	36 333	53,78
Dob (god)			
	0 – 6	747	1,10
	7 – 18	7570	11,20
	19 – 64	42 548	63,00
	65 i više	16 682	24,70
Ukupno		67 547	

5.2 Potrošnja antibiotika u nekompliciranom cistitisu prije i poslije edukacijske intervencije

Od 1. 3. 2019. do 31. 10. 2019. za sve mokraćne infekcije zajedno, u oba spola propisano je 5317 recepata, od toga 2575 prije i 2742 poslije intervencije. Za nekomplicirani cistitis (N30) / drugu urinarnu infekciju (N39) pacijentica starijih od 18 godina izdan je 3581 recept, od čega prije edukacije 1717 te poslije edukacije 1864. Potrošnja je poslije edukacije porasla za 147 recepata ili 8,5 %. Relativni udio pojedinih skupina antibiotika u ukupnoj potrošnji razlikovao se prije i poslije edukacije. Prije edukacije udio je antibiotika prve linije iznosio 837/1717 ili 48,7 %, fluorokinolona 332/1717 ili 19,3 % te ostalih antibiotika (pretežno beta-laktama) 548/1717 ili 31,9 %. Nakon edukacije liječnici su propisivali 1015/1964 ili 54,4 % antibiotika prve linije, 310/1864 ili 16,6 % fluorokinolona, te 539/1864 ili 28,9 % ostalih.

Broj recepata nitrofurantoina, fosfomicina i sulfametoksazol-trimetoprima iznosio je prije intervencije 837, poslije intervencije 1015, ukupno 1852. Ukupan porast potrošnje svih antibiotika prve linije zajedno iznosio je 178 recepata ili 21,2 %. Za oba fluorokinolona (norfloksacin, ciprofloksacin) propisana su ukupno 642 recepta, 332 prije i 310 poslije intervencije (smanjenje 6,6 %), dok je za sve ostale antibiotike povezane s nekompliciranim cistitisom: amoksicilin-klavulansku kiselinu, cefaleksin, cefuroksim i cefiksim, propisano 1 087 recepata: 548 prije i 539 poslije intervencije. U podskupini fluorokinolona dominirao je norfloksacin s 269 recepata prije (269/332 ili 81 %) i 173 recepta poslije intervencije (273/310 ili 88 %). Ciprofloksacin je bio zastupljen sa 63 recepta prije (63/332 ili 19 %) i 37 recepata poslije intervencije (37/310 ili 12 %). Beta-laktamski antibiotici (amoksicilin-klavulanska kiselina i peroralni cefalosporini) nisu uključeni u edukacijsku intervenciju jer prema smjernicama nisu antibiotici prvog izbora niti postoje za njih indikatori kvalitete propisivanja u nekompliciranom cistitisu žena starijih od 18 godina. Njihov udio u ukupnoj potrošnji u toj je indikaciji, međutim, znatan (30,3 %), a opseg propisivanja prije i poslije edukacije relativno ujednačen.

U tablici 5.2. prikazana je potrošnja svih antibiotika povezanih s dijagnozama nekompliciranih mokraćnih infekcija (antibiotici ukupno) u razdoblju prije i poslije intervencije, iskazana stopama na 100 pacijenata.

Tablica 5.2. Ukupna potrošnja antibiotika prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

Šifra tima	Broj pacijenata	Prije	Poslije	Razlika
		Antibiotici ukupno (recepti/100)	Antibiotici ukupno (recepti/100)	(recepti/100)
ORD1	1906	3,83	5,25	1,42
ORD2	1768	3,17	3,85	0,68
ORD3	2072	3,57	3,67	0,10
ORD4	1368	3,44	3,00	-0,44
ORD5	1541	5,39	5,84	0,45
ORD6	1380	2,75	3,41	0,65
ORD7	1772	1,64	2,14	0,51
ORD8	1686	3,26	2,55	-0,71
ORD9	802	0,62	1,75	1,12
ORD10	2006	1,50	0,70	-0,80
ORD11	1354	2,44	1,99	-0,44
ORD12	1335	1,65	1,27	-0,37
ORD13	1577	2,54	2,35	-0,19
ORD14	2025	2,52	3,41	0,89
ORD15	1518	2,04	1,91	-0,13
ORD16	1789	1,12	1,73	0,61
ORD17	1321	1,59	1,82	0,23
ORD18	2045	1,91	1,27	-0,64
ORD19	1818	2,20	3,14	0,94
ORD20	1675	1,91	1,79	-0,12
ORD21	1544	1,55	1,88	0,32
ORD22	1746	3,84	4,24	0,40
ORD23	1810	2,93	3,20	0,28
ORD24	1767	2,38	2,32	-0,06
ORD25	1268	2,13	1,66	-0,47
ORD26	1681	3,03	3,15	0,12
ORD27	1629	2,27	2,21	-0,06
ORD28	1955	2,66	2,10	-0,56
ORD29	1850	2,05	3,35	1,30
ORD30	1690	2,07	2,01	-0,06
ORD31	1990	1,01	1,56	0,55
ORD32	1415	3,75	3,82	0,07
ORD33	1932	2,54	3,42	0,88
ORD34	1420	2,25	2,89	0,63
ORD35	1620	2,28	2,84	0,56
ORD36	1570	3,50	2,99	-0,51
ORD37	720	0,56	1,39	0,83
ORD38	1823	2,52	3,51	0,99
ORD39	1312	2,21	2,44	0,23
ORD40	1608	5,91	5,91	0,00
ORD41	954	1,78	1,36	-0,42
ORD42	1485	2,36	2,56	0,20
Minimum		0,56	0,70	
Maksimum		5,91	5,91	
Medijan		2,32	2,49	
95 %-tni raspon pouzdanosti		2,15-2,83	2,34-3,08	
Donja kvartila		1,88	1,81	
Gornja kvartila		3,07	3,41	
Interkvartilni raspon		1,19	1,60	

Propisivanje antibiotika smanjilo je 16/42 ili 38 % liječnika, dok je 26 liječnika (42 %) povećalo propisivanje. Porast upotrebe antibiotika u uzorku kao cjelini u razdoblju poslije intervencije odražava se medijanima uzorka (2,32 naspram 2,49, razlika: 0,17) te u interkvartilnim rasponima. Razlika između ordinacija s najvećom (5,91/100 pacijenata) i najmanjom (0,56/100 pacijenata) stopom potrošnje bila je prije edukacije 10,5 puta, dok je poslije edukacije smanjena na 8,4 puta.

U tablici 5.3. prikazana je skupna potrošnja antibiotika prve linije prije i poslije intervencije. U ovoj skupini 10 liječnika (24 %) smanjilo je propisivanje, dok je najveći dio (32/42 ili 76 %) povećao propisivanje. Medijan uzorka povećao se u nešto većoj mjeri u odnosu na sve antibiotike zajedno – s 1,23 na 1,47 (razlika: 0,24). U ovom se segmentu potrošnje razlika između ordinacija s najvećom i najmanjom stopom propisivanja prije intervencije (2,92/100 i 0,09/100) od 2,8 puta, povećala na 4,2 puta poslije intervencije (4,29/100 i 0,05/100).

Propisivanje fluorokinolona smanjila je polovica liječnika (21/42), dok je druga polovica povećala (tablica 5.4.). Stope potrošnje na 100 pacijenata općenito su manje u odnosu na antibiotike prve linije jer se po smjernicama svrstavaju u lijekove drugog izbora. Medijan uzorka poslije intervencije manji je nego prije (0,36 naspram 0,45 recepata/100 pacijenata), što upućuje na smanjenje ukupne potrošnje nakon edukacije.

Tablica 5.3. Potrošnja antibiotika prve linije prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

Šifra tima	Broj pacijenata	Prije	Poslije	Razlika
		Antibiotici prve linije (recepti/100)	Antibiotici prve linije (recepti/100)	(recepti/100)
ORD1	1906	1,89	2,68	0,79
ORD2	1768	1,13	1,81	0,68
ORD3	2072	2,51	2,65	0,14
ORD4	1368	1,97	1,83	-0,15
ORD5	1541	1,62	1,49	-0,13
ORD6	1380	0,87	1,67	0,80
ORD7	1772	1,24	1,64	0,40
ORD8	1686	1,36	1,60	0,24
ORD9	802	0,12	0,75	0,62
ORD10	2006	0,10	0,05	-0,05
ORD11	1354	0,37	0,59	0,22
ORD12	1335	0,67	0,30	-0,37
ORD13	1577	1,84	1,71	-0,13
ORD14	2025	0,84	2,17	1,33
ORD15	1518	1,52	1,58	0,07
ORD16	1789	0,50	0,73	0,22
ORD17	1321	0,61	0,83	0,23
ORD18	2045	1,08	0,64	-0,44
ORD19	1818	1,27	2,04	0,77
ORD20	1675	1,55	1,43	-0,12
ORD21	1544	0,84	1,36	0,52
ORD22	1746	1,66	1,72	0,06
ORD23	1810	0,55	1,05	0,50
ORD24	1767	1,13	1,19	0,06
ORD25	1268	1,58	1,18	-0,39
ORD26	1681	1,61	1,78	0,18
ORD27	1629	0,80	1,47	0,68
ORD28	1955	1,53	1,23	-0,31
ORD29	1850	0,81	1,19	0,38
ORD30	1690	1,30	0,71	-0,59
ORD31	1990	0,50	1,01	0,50
ORD32	1415	1,98	2,33	0,35
ORD33	1932	1,45	1,71	0,26
ORD34	1420	1,20	2,18	0,99
ORD35	1620	0,93	1,30	0,37
ORD36	1570	1,91	1,46	-0,45
ORD37	720	0,56	0,56	0,00
ORD38	1823	1,65	2,03	0,38
ORD39	1312	1,22	1,91	0,69
ORD40	1608	2,92	4,29	1,37
ORD41	954	0,31	0,42	0,10
ORD42	1485	1,28	1,35	0,07
Minimum		0,09	0,05	
Maksimum		2,92	4,29	
Medijan		1,23	1,47	
95 %-tni raspon pouzdanosti		1,02-1,40	1,24-1,70	
Donja kvartila		0,77	0,96	
Gornja kvartila		1,61	1,81	
Interkvartilni raspon		0,84	0,85	

Tablica 5.4. Potrošnja fluorokinolona prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

Šifra tima	Broj pacijenata	Prije kinoloni (recepti/100)	Poslije kinoloni (recepti/100)	Razlika (recepti/100)
ORD1	1906	1,10	1,10	0,00
ORD2	1768	1,24	1,19	-0,06
ORD3	2072	0,43	0,68	0,24
ORD4	1368	0,15	0,00	-0,15
ORD5	1541	0,65	0,71	0,06
ORD6	1380	0,36	0,07	-0,29
ORD7	1772	0,06	0,11	0,06
ORD8	1686	0,83	0,30	-0,53
ORD9	802	0,12	0,12	0,00
ORD10	2006	0,70	0,25	-0,45
ORD11	1354	0,74	0,59	-0,15
ORD12	1335	0,60	0,22	-0,37
ORD13	1577	0,51	0,51	0,00
ORD14	2025	0,54	0,69	0,15
ORD15	1518	0,20	0,13	-0,07
ORD16	1789	0,06	0,22	0,17
ORD17	1321	0,38	0,38	0,00
ORD18	2045	0,29	0,20	-0,10
ORD19	1818	0,17	0,28	0,11
ORD20	1675	0,00	0,18	0,18
ORD21	1544	0,71	0,45	-0,26
ORD22	1746	0,40	0,34	-0,06
ORD23	1810	1,05	0,83	-0,22
ORD24	1767	0,79	0,68	-0,11
ORD25	1268	0,24	0,16	-0,08
ORD26	1681	0,65	0,65	0,00
ORD27	1629	0,74	0,12	-0,61
ORD28	1955	0,20	0,00	-0,20
ORD29	1850	0,38	0,76	0,38
ORD30	1690	0,12	0,71	0,59
ORD31	1990	0,00	0,20	0,20
ORD32	1415	0,71	0,78	0,07
ORD33	1932	0,62	0,93	0,31
ORD34	1420	0,49	0,42	-0,07
ORD35	1620	0,37	0,31	-0,06
ORD36	1570	0,76	0,76	0,00
ORD37	720	0,00	0,00	0,00
ORD38	1823	0,33	0,60	0,27
ORD39	1312	0,30	0,15	-0,15
ORD40	1608	0,87	0,25	-0,62
ORD41	954	1,05	0,84	-0,21
ORD42	1485	0,47	0,74	0,27

Minimum	0	0
Maksimum	1,24	1,19
Medijan	0,45	0,36
95 %-tni raspon pouzdanosti	0,48-0,50	0,43-0,45
Donja kvartila	0,20	0,17
Gornja kvartila	0,72	0,71
Interkvartilni raspon	0,52	0,54

Statistička značajnost razlika u stopama potrošnje na 100 pacijenata svih antibiotika, te lijekova prve linije i fluorokinolona analizirana je Wilcoxonovim testom ranga i predznaka, a rezultati su prikazani u tablici 5.5.

Tablica 5.5. Rezultati Wilcoxonova testa ranga i predznaka za potrošnju tri skupine antibiotika prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

	Medijan poslije intervencije	Medijan poslije intervencije	Razlika medijana	95%-tni rasponi pouzdanosti	P vrijednost
ukupno akutni cistitis	232	242,9	-17,5	0,03-0,39	0,014
antibiotici prve linije	123	146,5	-23,5	0,12-0,40	0,0007
fluorokinoloni	45	36	9	-0,12-0,04	0,173

Razlika testiranih opservacija prije i poslije intervencije bila je dovoljno velika da prijeđe prag statističke značajnosti. P-vrijednosti za sveukupne antibiotike (P = 0,01) kao i za lijekove prve linije (P < 0,001) vrlo su male, što govori u prilog pretpostavci da razlike u potrošnji navedenih dviju skupina antibiotika prije i poslije edukacije nisu bile rezultat slučaja. Za fluorokinolone P-vrijednost razlika u potrošnji prije i poslije edukacije nije dosegla razinu statističke značajnosti.

Porast propisivanja svih antibiotika (lijekova prve linije, fluorokinolona i beta-laktama) zabilježen je u 25 ordinacija, dok je u 17 ordinacija propisivanje bilo ili bez promjene ili s neznatnim smanjenjem. Nekoliko se liječnika izdvojilo većim porastom propisivanja antibiotika prve linije: ORD14 sa 17 na 44 recepta (porast od 158 %), ORD19 s 23 na 37 recepata (porast 61 %), ORD40 s 47 na 69, ORD1 s 36 na 51, ORD34 sa 17 na 31 te ORD31 s 10 na 20 recepata. Upotreba antibiotika prve linije sveukupno je povećana za 178 recepata ili 21,2 %, što potvrđuje i porast medijana uzorka prije i poslije intervencije (s 1,23/100 na 1,47/100) (tablica 5.3.). U ukupnom broju recepata za akutni cistitis antibiotici su prve linije bili zastupljeni s 48,7 % (837/1717) prije edukacije te 54,4 % (1015/1864) poslije edukacije. Smanjenje potrošnje fluorokinolonskih antibiotika bilo je neznatno: 332 recepta prije i 310 poslije intervencije, odnosno 6,6 % manje u apsolutnim vrijednostima. Smanjenje medijana uzorka za fluorokinolone s 0,45 na 0,36 dodatno potvrđuje trend (tablica 5.4.).

Statistička značajnost povezanosti između edukacijske intervencije i ukupne potrošnje recepata za nekomplicirani cistitis analizirana je Wilcoxonovim testom ranga i predznaka. Istim testom analizirana je i povezanost između edukacije i potrošnje antibiotika prve linije (nitrofurantoin, fosfomicin, sulfametoksazol-trimetoprim) te kinolona, prije i poslije intervencije (tablica 5.5.).

Potrošnja se beta-laktama poslije edukacije najmanje promijenila unatoč tomu što je u edukacijskom članku navedeno nekoliko novijih referenci o potrebi njihova izbjegavanja u akutnom cistitisu te značajnom potencijalu stvaranja rezistencije, a u prikazima slučajeva komentari o kolateralnoj šteti. Relativan udio beta-laktama u ukupnoj potrošnji za liječenje cistitisa pacijentica starijih od 18 godina iznosio je 31,9 % prije intervencije, a 28,9 % poslije intervencije. To smanjenje relativnog udjela nastalo je pretežno zbog povećanja ukupnog broja recepata poslije intervencije, a manjim dijelom zbog promjena u obrascu propisivanja jer je poslije intervencije propisano samo devet recepata manje.

Porast propisivanja antibiotika prve linije poslije edukacije (178 recepata ili 21,2 %) ostvaren je prvenstveno na račun nitrofurantoina. Od 477 recepata prije edukacije propisivanje se povećalo, mjereno apsolutnim brojevima, na 636 recepata poslije (159 recepata ili 33,3 %). Medijan broja recepata/100 pacijenata porastao je s 0,68 na 0,83 (razlika od 0,15 recepata/100) (tablica 5.6.). Porast nitrofurantoina značajno se odrazio se i na ukupnu potrošnju antibiotika za nekomplicirani cistitis (1717 recepata prije i 1864 recepta poslije intervencije, jer su druge dvije podskupine zabilježile neznatan pad (smanjenje fluorokinolona s 332 na 310 recepata te beta-laktamskih antibiotika za devet recepata). Deset timova (24 %) propisivalo je manje nitrofurantoina poslije edukacije, ali su stope smanjenja potrošnje na 100 pacijenata općenito relativno niske (od 0,05 do 0,44/100 pacijenata). Najveće smanjenje pokazao je liječnik pod šifrom ORD3 (tablica 5.6.), dok je najveći porast zabilježen u liječnika pod šifrom ORD40 – 2,74 recept/100 pacijenata (tablica 5.6.).

Potrošnja je fosfomicina također porasla, ali znatno manje nego u usporedbi s nitrofurantoinom (s 215 na 238 recepata, 23 recepta više poslije edukacije ili 10,7 %), dok je upotreba sulfametoksazol-trimetoprima smanjena za oko 1 % (145 recepata prije i 141 recept poslije edukacije). Propisivanje fosfomicina neznatno se povećalo u uzorku kao cjelini poslije edukacije. Medijan uzorka poslije intervencije (0,02 recepta/100 pacijenata) znatno je manji u odnosu na nitrofurantoin (0,15 recepata/100 pacijenata) (tablica 5.7.). Dvanaest timova (28 %) smanjilo je upotrebu fosfomicina, ali su te promjene relativno male (0,07 do 0,63 recepta/100 pacijenata), kao i u slučaju nitrofurantoina. Potrošnja nitrofurantoina je, u relativnim omjerima porasla 7,5 puta više od fosfomicina.

Upotreba sulfametoksazol-trimetoprima gotovo da se nije mijenjala prije i poslije edukacije. Medijan potrošnje uzorka u cjelini iznosio je 0,18 recepata prije, te 0,19 recepata/100 pacijenata poslije edukacije (tablica 5.8.).

Tablica 5.6. Potrošnja nitrofurantoina prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

Šifra tima	Broj pacijenata	Prije nitrofurantoin (recepti/100)	Poslije nitrofurantoin (recepti/100)	Razlika (recepti/100)
ORD1	1906	0,89	1,63	0,73
ORD2	1768	0,62	1,41	0,79
ORD3	2072	2,22	1,79	-0,43
ORD4	1368	0,73	1,68	0,95
ORD5	1541	0,58	0,39	-0,19
ORD6	1380	0,14	0,65	0,51
ORD7	1772	0,68	1,02	0,34
ORD8	1686	1,13	1,42	0,30
ORD9	802	0,00	0,25	0,25
ORD10	2006	0,00	0,00	0,00
ORD11	1354	0,07	0,15	0,07
ORD12	1335	0,00	0,00	0,00
ORD13	1577	0,32	0,63	0,32
ORD14	2025	0,25	1,48	1,23
ORD15	1518	1,05	0,92	-0,13
ORD16	1789	0,50	0,56	0,06
ORD17	1321	0,53	0,83	0,30
ORD18	2045	0,78	0,34	-0,44
ORD19	1818	0,83	1,43	0,61
ORD20	1675	0,90	1,07	0,18
ORD21	1544	0,19	0,06	-0,13
ORD22	1746	0,92	1,15	0,23
ORD23	1810	0,50	0,55	0,06
ORD24	1767	0,68	0,68	0,00
ORD25	1268	0,87	0,71	-0,16
ORD26	1681	0,89	0,89	0,00
ORD27	1629	0,68	0,74	0,06
ORD28	1955	1,13	1,07	-0,05
ORD29	1850	0,16	0,70	0,54
ORD30	1690	1,24	0,53	-0,71
ORD31	1990	0,10	0,40	0,30
ORD32	1415	1,63	2,12	0,49
ORD33	1932	1,24	1,45	0,21
ORD34	1420	0,77	0,70	-0,07
ORD35	1620	0,80	1,11	0,31
ORD36	1570	0,64	0,83	0,19
ORD37	720	0,00	0,28	0,28
ORD38	1823	1,04	1,65	0,60
ORD39	1312	0,53	0,84	0,30
ORD40	1608	0,93	2,74	1,80
ORD41	954	0,31	0,10	-0,21
ORD42	1485	0,81	1,08	0,27
Minimum		0,00	0,00	
Maksimum		2,22	2,73	
Medijan		0,68	0,91	
95 %-tni raspon pouzdanosti		0,53-0,81	0,72-1,10	
Donja kvartila		0,30	0,50	
Gornja kvartila		0,90	1,42	
Interkvartilni raspon		0,60	0,92	

Tablica 5.7. Potrošnja fosfomicina prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

Šifra tima	Broj pacijenata	Prije fosfomicin (recepti/100)	Poslije fosfomicin (recepti/100)	Razlika (recepti/100)
ORD1	1906	0,52	0,58	0,05
ORD2	1768	0,40	0,45	0,06
ORD3	2072	0,05	0,48	0,43
ORD4	1368	0,88	0,80	-0,07
ORD5	1541	0,19	0,26	0,06
ORD6	1380	0,22	0,87	0,65
ORD7	1772	0,28	0,17	-0,11
ORD8	1686	0,12	0,18	0,06
ORD9	802	0,00	0,37	0,37
ORD10	2006	0,00	0,00	0,00
ORD11	1354	0,07	0,15	0,07
ORD12	1335	0,00	0,00	0,00
ORD13	1577	1,46	0,82	-0,63
ORD14	2025	0,40	0,25	-0,15
ORD15	1518	0,40	0,46	0,07
ORD16	1789	0,00	0,17	0,17
ORD17	1321	0,00	0,08	0,08
ORD18	2045	0,24	0,24	0,00
ORD19	1818	0,44	0,44	0,00
ORD20	1675	0,48	0,36	-0,12
ORD21	1544	0,26	0,39	0,13
ORD22	1746	0,63	0,46	-0,17
ORD23	1810	0,00	0,22	0,22
ORD24	1767	0,23	0,34	0,11
ORD25	1268	0,32	0,24	-0,08
ORD26	1681	0,54	0,77	0,24
ORD27	1629	0,06	0,37	0,31
ORD28	1955	0,41	0,15	-0,26
ORD29	1850	0,54	0,22	-0,32
ORD30	1690	0,00	0,18	0,18
ORD31	1990	0,20	0,40	0,20
ORD32	1415	0,14	0,14	0,00
ORD33	1932	0,05	0,16	0,10
ORD34	1420	0,42	1,13	0,70
ORD35	1620	0,00	0,00	0,00
ORD36	1570	0,57	0,13	-0,45
ORD37	720	0,28	0,00	-0,28
ORD38	1823	0,05	0,11	0,05
ORD39	1312	0,53	0,69	0,15
ORD40	1608	1,68	1,37	-0,31
ORD41	954	0,00	0,31	0,31
ORD42	1485	0,20	0,00	-0,20
Minimum		0,00	0,00	
Maksimum		1,68	1,37	
Medijan		0,23	0,25	
95 %-tni raspon pouzdanosti		0,21-0,43	0,25-0,45	
Donja kvartila		0,05	0,15	
Gornja kvartila		0,46	0,46	
Interkvartilni raspon		0,41	0,31	

Tablica 5.8. Potrošnja sulfametoksazol-trimetoprima prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

Šifra tima	Broj pacijenata	Prije	Poslije	Razlika
		kotrimoksazol (recepti/100)	kotrimoksazol (recepti/100)	(recepti/100)
ORD1	1906	0,47	0,47	0,00
ORD2	1768	0,17	0,62	0,45
ORD3	2072	0,19	0,24	0,05
ORD4	1368	0,44	0,29	-0,15
ORD5	1541	0,84	0,06	-0,78
ORD6	1380	0,22	0,14	-0,07
ORD7	1772	0,28	0,40	0,11
ORD8	1686	0,12	0,00	-0,12
ORD9	802	0,25	0,12	-0,12
ORD10	2006	0,10	0,05	-0,05
ORD11	1354	0,22	0,30	0,07
ORD12	1335	0,67	0,30	-0,37
ORD13	1577	0,19	0,13	-0,06
ORD14	2025	0,20	0,25	0,05
ORD15	1518	0,07	0,20	0,13
ORD16	1789	0,00	0,00	0,00
ORD17	1321	0,08	0,00	-0,08
ORD18	2045	0,10	0,05	-0,05
ORD19	1818	0,00	0,00	0,00
ORD20	1675	0,06	0,06	0,00
ORD21	1544	0,39	0,78	0,39
ORD22	1746	0,11	0,11	0,00
ORD23	1810	0,06	0,28	0,22
ORD24	1767	0,23	0,17	-0,06
ORD25	1268	0,39	0,24	-0,16
ORD26	1681	0,18	0,12	-0,06
ORD27	1629	0,06	0,37	0,31
ORD28	1955	0,00	0,05	0,05
ORD29	1850	0,11	0,27	0,16
ORD30	1690	0,12	0,00	-0,12
ORD31	1990	0,20	0,20	0,00
ORD32	1415	0,21	0,07	-0,14
ORD33	1932	0,16	0,10	-0,05
ORD34	1420	0,00	0,21	0,21
ORD35	1620	0,12	0,19	0,06
ORD36	1570	0,70	0,51	-0,19
ORD37	720	0,28	0,28	0,00
ORD38	1823	0,55	0,27	-0,27
ORD39	1312	0,15	0,38	0,23
ORD40	1608	0,31	0,12	-0,19
ORD41	954	0,00	0,00	0,00
ORD42	1485	0,27	0,40	0,13
Minimum		0,00	0,00	
Maksimum		0,84	0,77	
Medijan		0,18	0,19	
95 %-tni raspon pouzdanosti		0,16-0,28	0,15-0,27	
Donja kvartila		0,09	0,06	
Gornja kvartila		0,28	0,29	
Interkvartilni raspon		0,19	0,23	

Statistička značajnost razlika u propisivanju svakog od triju antibiotika prve linije prije i poslije edukacijske intervencije testirana je Wilcoxonovim testom ranga i predznaka, a zbirni rezultati prikazani su u tablici 5.9.

Tablica 5.9. Rezultati Wilcoxonova testa ranga i predznaka za potrošnju triju antibiotika prve linije prije i poslije intervencije (broj recepata/100 pacijenata)

	Medijan poslije intervencije	Medijan poslije intervencije	Razlika medijana	95% rasponi pouzdanosti	P vrijednost
nitrofurantoin	68	83	-15	0,09-0,37	0,0005
fosfomicin	23,5	25,5	-2	-0,04-0,12	0,18
kontrimoksazol	18,5	19,5	-1	-0,07-0,05	0,39

P-vrijednost za potrošnju nitrofurantoina ($P < 0,001$) pokazala je vrlo visoku razinu statističke značajnosti razlika u potrošnji. Stoga porast propisivanja tog antibiotika nije slučajan, već je nastupio kao krajnji rezultat promjene kliničkih procjena i stavova gotovo svakog liječnika u uzorku, nakon usvajanja specifičnih edukacijskih poruka. P-vrijednosti za fosfomicin ($P = 0,18$) i sulfametoksazol-trimetoprim ($P = 0,39$) nisu premašile razinu statističke značajnosti, pa prema tome edukacijska intervencija nije uspjela primijeniti obrazac propisivanja u smjeru povećanja upotrebe tih dvaju antibiotika. Ipak, već samo opažanje da su liječnici u nešto većoj mjeri počeli propisivati fosfomicin govori o pozitivnoj promjeni u propisivačkoj praksi.

Od ukupno 332 recepta fluorokinolona prije intervencije, propisana su 63 recepata ciprofloksacina i 269 norfloksacina. Poslije intervencije, od ukupno 310 recepata, na ciprofloksacin odnosilo se 37, a na norfloksacin 273 recepta. Većina liječnika nije propisala niti jedan ili tek 1 – 2 recepta ciprofloksacina čija je primjena u primarnoj zdravstvenoj zaštiti ograničena restriktivnom klauzulom u osnovnoj listi lijekova HZZO-a (propisivanje samo na preporuku bolničkog specijaliste). Liječnik pod šifrom ORD2, unatoč tomu, izdao je 27 recepata (13 prije i 14 poslije edukacije), dok je nekoliko drugih (ORD22, ORD33 te ORD1) propisivalo između 10 i 15 recepata u obama razdobljima.

5.3 Usporedba potrošnje antibiotika s indikatorima kvalitete propisivanja

U populaciji u skrbi liječnika bilo je 36 686 žena, od toga 30 854 starijih od 18 godina. Od 1. 3. do 31. 10. 2019. zabilježen je 3581 posjet zbog akutnog cistitisa, odnosno jednak broj izdanih recepata jer je metodologija prikupljanja podataka izjednačavala svaki posjet žene starije od 18 godina s dijagnozom nekompliciranog cistitisa i istodobno s propisivanjem antibiotika (odnosno izdavanjem elektroničkog recepta). U tako prikupljenim podatcima nije bilo moguće razlikovati prvi i kontrolni posjet kao ni odgođeno davanje antibiotika. Ukupna stopa propisivanja (prije i poslije intervencije) za nekomplicirani cistitis na 100 pacijentica iznad 18 godina iznosila je 9,5 recepata/100 (3581/67 547). Opseg propisivanja u akutnom cistitisu, prema apsolutnom broju recepata (3581), s obzirom na indikatore kvalitete propisivanja (vidjeti poglavlje 3. Ciljevi), iznosio je u obama razdobljima kako slijedi:

1.) udio žena iznad 18 godina s cistitisom / drugom urinarnom infekcijom kojima je propisan antibiotik za sustavnu primjenu (ATK J01): 100 %
2.) udio žena iznad 18 godina s cistitisom / drugom urinarnom infekcijom kojima je propisan preporučeni antibiotik (antibiotik prve linije) (ATK J01 XE, J01 EA ili J01 XX): 51,7 %;
3.) udio žena s propisanim fluorokinolonskim antibiotikom (ATK J01 M): 17,9 %.

Udio žena iznad od 18 godina kojima je propisan antibiotik prve linije iznosio je prije intervencije 48,7 %, poslije intervencije 54,4 %, dok je udio pacijentica kojima je propisan fluorokinolonski antibiotik iznosio prije intervencije 19,3 %, a poslije intervencije 16,6 %.

5.4 Potrošnja antibiotika s obzirom na završenu specijalizaciju i duljinu radnog staža liječnika

U tablicama 5.10. i 5.11. prikazana je potrošnja antibiotika za nekomplicirani cistitis prema duljini radnog staža, odnosno završenoj specijalizaciji. Prema duljini radnog staža podijeljeni su na skupinu do 15 godina i skupinu iznad 15 godina, a prema specijalizaciji na skupinu sa završenom specijalizacijom iz obiteljske medicine i bez specijalizacije. Povezanost svake od kategorija s brojem recepata/100 pacijenata ispitana je zatim Mann-Whitneyjevim U testom za nezavisne uzorke, a rezultati (P vrijednosti) prikazani u okviru tablica.

Tablica 5.10. Rezultati Mann-Whitneyjeva U testa za potrošnju antibiotika u akutnom cistitisu prema duljini radnog staža (broj recepata/100 pacijenata)

Radni staž (godine)	Liječnici	Antibiotici ukupno (recepti/100)	Antibiotici prve linije (recepti/100)	Kinoloni (recepti/100)
do 15 godina	25	4,85/100	2,41/100	0,82/100
15 godina i više	17	5,93/100	3,2/100	1,12/100

medijan skupine < 15 g.	2,41/100
medijan skupine ≥ 15 g.	3,2/100
razlika medijana	-0,79/100
P vrijednost	0,51

P-vrijednost bila je ispod razine statističke značajnosti (P = 0,51, U = 6, U′ = 3) za obje skupine radnog staža s obzirom na stopu potrošnje antibiotika. Medijan stopa potrošnje na 100 pacijenata za skupinu s manje od 15 godina radnog staža iznosio je 2,41/100, a za skupinu iznad 15 godina 3,2/100 pacijenata, te se, prema tomu, dvije skupine liječnika ne razlikuju u pogledu količine izdanih recepata svih antibiotika za mokraćne infekcije zajedno, kao ni antibiotika prve linije i fluorokinolona.

Tablica 5.11. Rezultati Mann-Whitneyjeva U testa za potrošnju antibiotika prema završenoj specijalizaciji (broj recepata/100 pacijenata)

Specijalizacija	Liječnici	Antibiotici ukupno (recepti/100)	Antibiotici prve linije (recepti/100)	Kinoloni (recepti/100)
da	26	5,79	2,94	1
ne	16	4,45	2,39	0,85

medijan skupine sa specijalizacijom	2,94
medijan skupine bez specijalizacije	2,39
razlika medijana	0,55
P vrijednost	0,512

Specijalizacija iz obiteljske medicine također nije bila statistički značajno povezana s potrošnjom niti jedne skupine antibiotika. P vrijednost dvosmjernog Mann-Whitneyjeva U testa iznosila je 0,51, te se dvije skupine liječnika nisu razlikovale međusobno u pogledu količine izdanih recepata (odnosno stopa potrošnje na 100 pacijenata) navedenih skupina antibiotika.

5.5 Analiza odgovora liječnika na upitnik o razumijevanju edukacije

Radi razumijevanja ključnih poruka edukacije, liječnicima je, istodobno s edukacijskim člankom, krajem lipnja 2019. proslijeđen i kraći upitnik od 10 pitanja (Prilog 2.) koji su trebali vratiti s odgovorima do 31. 10. 2019. Budući da je postotak od 50 % točnih odgovora odabran kao zadovoljavajući (vidjeti poglavlje 4. Ispitanici i metode), svi liječnici u uzorku prešli su navedeni prag, te stoga ispravno razumjeli i usvojili ključne poruke edukacijskog članka (tablice 5.12., 5.13.). Ukupno je šest liječnika (14,3 %) točno odgovorilo na sva pitanja. Svih šest su u skupini do 15 godina radnog staža, od toga 4 sa završenom specijalizacijom i 2 bez specijalizacije. Većina liječnika imala je samo jedan (20 ili 47,6 %) ili dva (12 ili 28,5 %) netočna odgovora. Četiri su liječnika netočno odgovorili na tri pitanja, a jedan je imao pet netočnih odgovora.

Tablica 5.12. Postotci točnih odgovora liječnika prema duljini radnog staža

Radni staž	Točni odgovori					
	50 – 59 %	60 – 69 %	70 – 79 %	80 – 89 %	90 – 99 %	100 %
do 15 g.	0	0	2	5	14	6
15 g. i više	1	0	1	7	6	0
ukupno	1	0	3	12	20	6

Tablica 5.13. Postotci točnih odgovora liječnika prema završenoj specijalizaciji

Specijalizacija	Točni odgovori					
	50 – 59 %	60 – 69 %	70 – 79 %	80 – 89 %	90 – 99 %	100 %
da	0	0	1	9	11	4
ne	1	0	2	3	9	2
ukupno	1	0	3	12	20	6

Ako promatramo samo vrlo uspješno riješene testove (90 % i 100% točnih odgovora), tada se jasnije uočavaju razlike među liječnicima s obzirom na duljinu radnog staža ili specijalizaciju. Liječnici s manje od 15 godina radnog staža općenito su imali više točnih odgovora: 33,3 % naspram 14,3 % u skupini s 90 % točnih rješenja, a u skupini sa 100 % točnih odgovora (6 liječnika) svi liječnici imali su 15 godina radnog staža i manje. Specijalisti obiteljske medicine imali su više točnih odgovora u odnosu na liječnike bez specijalizacije, međutim razlika između dviju skupina manje je izražena nego u slučaju duljine radnog staža: 26,2 % naspram 21,4 % u skupini s 90 % točnih rješenja te 9,5 % naspram 4,7 % u skupini sa svim točnim odgovorima.

To je vjerojatno uvjetovano programom specijalizacije, većom razinom znanja o pravilnom odabiru antibiotika te boljim snalaženjem u kompleksnim problemima antimikrobnog liječenja. Deset pitanja u upitniku obuhvatilo je sve aspekte te problematike u obiteljskoj medicini: dijagnostiku, isticanje važnosti empirijskog pristupa pri prvom kontaktu, bez rutinskog upućivanja na mikrobiološku pretragu urina te odabir antibiotika. Polovina pitanja (5/10) odnosila se na ispravan odabir antibiotika u raznim kliničkim situacijama: u jednostavnim sporadičnim infekcijama u žena bez uroloških i internističkih komorbiditeta, u rekurentnih infekcija, kao i u slučajevima kada sumnjamo na rezistentnog uzročnika (najčešće pri neuspjehu prethodne terapije, ako je pacijentica pravilno uzimala lijek). Najviše poteškoća u odgovorima zadala su pitanja broj 1, 5, 8 i 9 (Prilog 2.).

Na prvo pitanje

„Kod nekompliciranih mokraćnih infekcija žena generativne dobi antibiotik se često može odgoditi bez opasnosti nastanka komplikacija zbog (jedan odgovor točan):

a- male količine patogenih bakterija u urinokulturi

b- tendencije nekompliciranih infekcija spontanom izlječenju

c- činjenice odsutnosti komplicirajućih čimbenika (dijabetes, trudnoća, urolitijaza i sl.)

d- relativno rijetke prethodne upotrebe antibiotika ili dugotrajnog razdoblja bez uzimanja“,

točan odgovor pod „b“ odabralo je 26 liječnika, dok je netočno odgovorilo 10 liječnika, a izostavilo odgovor još šest, što se također ocijenilo netočnim.

Izostanak je zaokruživanja primijećen samo na tom pitanju. Najveći broj netočnih odgovora u prvom pitanju odnosio se na iskaz pod „c“ (7 od 16 netočnih).

Na drugo pitanje

„Dijagnoza mokraćne infekcije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti može se postaviti na temelju (jedan odgovor netočan):

a- simptoma učestalog mokrenja i pečenja koje ne prolazi nakon uzimanja mnogo tekućine

b- simptoma učestalog mokrenja i pečenja te pretrage urina test-trakom i analizom sedimenta

c- simptoma učestalog mokrenja, genitalnog svrbeža i iscjetka

d- simptoma učestalog mokrenja i pečenja, pretrage urina test-trakom i analizom sedimenta, a po potrebi i urinokulturom“,

točan odgovor pod „c“ odabralo je 35 liječnika, netočan 7, i to najviše za iskaz pod „a“ 4 liječnika.

Treće pitanje

„Smanjivanje rizika „kolateralne štete“ u antimikrobnoj terapiji mokraćnih infekcija podrazumijeva (jedan odgovor točan):

a- vrlo ograničeni izbor antibiotika prve linije u empirijskom liječenju

b- dosljednu i po potrebi dugotrajniju primjenu antibiotika širokog spektra, preporučljivo iz skupine fluorokinolona

c- propisivanje antibiotika s niskom učestalošću nuspojava

d- propisivanje antibiotika u jednokratnom doziranju radi bolje suradljivosti pacijenata“,

bilo je relativno jednostavno za većinu. Točno je iskaz pod „a“ odabralo 37 liječnika. Pet netočnih odgovora odnosilo se najvećim dijelom na iskaz pod „c“ (3 od 5 netočnih).

Četvrto pitanje

„Rekurentne se mokraćne infekcije, prema literaturnim podatcima, najčešće susreću u:

(jedan odgovor točan):

a- starijih žena u postmenopauzi

b- starijih osoba – žena i muškaraca – smještenih u domovima za starije osobe

c- pacijenata koji su nedavno hospitalizirani zbog uroloških ili ginekoloških infekcija

d- zdravih, spolno aktivnih žena, bez anatomskih ili funkcionalnih abnormalnosti urinarnog sustava“,

je, slično pitanju broj 3, liječnicima bilo relativno razumljivo (36 točnih odgovora za iskaz pod „d“). Od 6 netočnih, najveći broj odnosio se na iskaz pod „a“ (3 od 6 netočnih).

Za razliku od prethodna dva, na peto pitanje

„Za fosfomicin vrijedi (jedan odgovor netočan):

a- primjenjuje se jednokratno, jednom dnevno navečer

b- učinkovit protiv Enterobakterija uključujući i ESBL producirajuću *E. coli*

c- gotovo nikad ne inducira rezistenciju

d -kod rekurentnih infekcija primjenjivan je tijekom 2 – 3 tjedna“,

netočno je odgovorilo 33 % liječnika (14/42). Točan odgovor pod „c“ (netočno: „gotovo nikad ne inducira rezistenciju“) poslalo je 28 liječnika. Najveći broj netočnih odgovora (9 od 14) odnosiose na iskaz pod „b“, manjim dijelom pod „d“ (5 od 14).

Na šesto pitanje:

„Nitrofurantoin je antibiotik prve linije u empirijskoj terapiji mokraćnih infekcija u gotovo svim domaćim i inozemnim smjernicama jer (jedan odgovor netočan):
a- ima izvrsnu *in vitro* i *in vivo* učinkovitost prema enterobakterijama
b- ima izvrsnu učinkovitost prema svim glavnim uzročnicima mokraćnih infekcija i dobro se podnosi
c- kontraindiciran je u slučajevima preosjetljivosti na sulfonamide
d- djeluje i na osjetljive i na rezistentne sojeve *E. coli* uključujući i višestruko rezistentne sojeve koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL)“,
točan odgovor pod „c“ poslali su gotovo svi, s izuzetkom jednog liječnika koji je zaokružio odgovor pod „a“.

Točan odgovor na sedmo pitanje (iskaz „c“)

„Za nitrofurantoin vrijedi (jedan odgovor netočan):
a- u Hrvatskoj je dostupan samo u obliku makrokristaliničnog pripravka
b- poluvrijeme je eliminacije u plazmi samo 0,5 – 1 sat, stoga je optimalna primjena svakih 6 sati
c- za nekomplicirani cistitis dovoljno ga je uzimati kroz 3 dana
d- u pacijenata s početnim do umjerenim stupnjem zatajenja bubrega nije apsolutno kontraindiciran, potrebna je samo redukcija doze“,

poslalo je 37 liječnika. Pet netočnih odnosilo se na različite iskaze: dva pod „a“, dva pod „d“ i jedan pod „b“.

Osmo pitanje odnosilo se na rekurentne infekcije:

„Za rekurentne urinarne infekcije vrijedi (jedan točan odgovor):
a- svaka ponovna infekcija nakon prethodnog antimikrobnog liječenja
b- ponavljaju se 2 ili više puta tijekom 6 mjeseci,
c- najčešće se susreću u pacijenata s urolitijazom
d- sinonim za infekcije udružene s kateterima“.

Točno je pod „b“ odgovorilo 30 liječnika. Netočno je odgovorila, pak, gotovo jedna trećina – 28 % (12/42). Devet liječnika odabralo je odgovor „a“ („svaka ponovna infekcija nakon prethodnog antimikrobnog liječenja“), tri odgovor „d“ („sinonim za infekcije udružene s kateterima“).

Na deveto je pitanje točan iskaz pod „c“ poslalo 35 liječnika.

„Ni urinokultura kao samostalna dijagnostička metoda ne potvrđuje prisutnost ili odsutnost infekcije u pacijenata bez simptoma. U praksi su u većini slučajeva dovoljni karakteristični simptomi te pretraga test-trakom (na leukocituriju, eritrocituriju, nitrite) i sediment. Indikacija za urinokulturu jest (jedan odgovor netočan):

a- u slučaju kompliciranih infekcija (prisutnost bilo kojeg komplicirajućeg čimbenika u žena ili muškaraca)
b- liječenje akutnog nekompliciranog ili kompliciranog pijelonefritisa (poželjno prije određivanja terapije)
c- u slučajevima akutnog cistitisa ako je prethodni antibiotik bio kotrimoksazol, cefuroksim ili norfloksacin
d- u asimptomatskih trudnica u prvom tromjesečju trudnoće“.

Sedam je odgovorilo netočno: dva su odabrala odgovor „a“ (netočno: „nitrofurantoin ima izvrsnu *in vivo* i *in vitro* učinkovitost prema enterobakterijama), tri odgovor „b“ (netočno: „ima izvrsnu učinkovitost prema svim glavnim uzročnicima mokraćnih infekcija i dobro se podnosi“) te dva odgovor „d“ (netočno: „djeluje i na osjetljive i na rezistentne sojeve *E. coli*, uključujući i višestruko rezistentne sojeve koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra).

Deseto je pitanje

„Fluorokinolone treba izbjegavati u liječenju mokraćnih infekcija jer (jedan odgovor netočan):
a- razvoj je rezistencije enterobakterija (*E. coli, K. pneumoniae*) relativno brz
b- kada se razvije rezistencija na jedan kinolon, to u pravilu označava i rezistenciju na sve ostale pripadnike zbog mehanizma ukrižene rezistencije
c- u literaturi je u velikom broju radova opisana istodobna rezistencija na fluorokinolone, beta-laktame i ko-trimoksazol
d- uzimanje kinolona povezano je s većim brojem alergijskih reakcija u usporedbi s kotrimoksazolom“,

također većina liječnika smatrala relativno jednostavnim. Točnih odgovora (iskaz „b“) bilo je 40, netočnih dva: jedan za iskaz „a“ i jedan za „c“.

6 RASPRAVA

Istraživanje je osmišljeno kao kratkotrajna edukacijska intervencija usmjerena promjeni obrasca propisivanja na uzorku od 42 liječnika obiteljske medicine i u relativno uskom segmentu antimikrobne terapije – liječenju nekompliciranog cistitisa u pacijentica starijih od 18 godina. Edukacijska se intervencija sastojala u izradi i distribuciji preglednog članka čije su ključne poruke bile utemeljene na domaćim i inozemnim smjernicama s dodatnim prikazima slučajeva iz svakodnevne prakse. Opisanom metodom postignuta je značajna promjena u obrascu propisivanja liječnika. Tijekom istraživanja (1. 2. 2019. – 31. 10. 2019.) propisano je ukupno 5317 recepata antibiotika za nekomplicirane i komplicirane mokraćne infekcije u žena i muškaraca. Broj izdanih recepata te broj recepata na 100 pacijenata znatno je varirao između pojedinih liječnika u uzorku. U većine liječnika (32 tima) udio je antibiotika za mokraćne infekcije u odnosu na sve druge indikacije iznosio između 20 % i 40 %.

6.1 Ukupna potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije

Prema literaturnim podatcima, antibiotici za mokraćne infekcije čine između 15 % i 20 % ukupne izvanbolničke potrošnje. Švicarska je studija procijenila taj udio na 15 % (196), dok je u opsežnom retrospektivnom istraživanju potrošnje antibiotika u V. Britaniji Palina i sur., s otprilike osam milijuna medicinskih zapisa tijekom 15 godina (2000. – 2015.), potrošnja za mokraćne infekcije bila zastupljena 4,6 % (197). Ostali najčešći razlozi propisivanja antibiotika bili su infekcije gornjih dišnih putova (30,9 % ukupne potrošnje), infekcije donjih dišnih putova (19 %), sinusitis (6,2 %), *otitis media* (7,5 %) i *otitis eksterna* (4 %). U sličnoj studiji, ali pretraživanjem druge baze podataka, Dolk i sur. zabilježili su 22,7 % antibiotika povezanih s mokraćnim infekcijama između 2013. i 2015. g. (198). Međunarodna studija antimikrobne potrošnje u pet europskih zemalja (V. Britanija, Španjolska, Njemačka, Nizozemska i Danska), Brauera i sur. navela je udjele potrošnje za genitourinarne infekcije (žena) između 8 % - 16% (V. Britanija), 14% (Španjolska), 18 % (Njemačka), 10% - 22% % (Nizozemska), te 19% (Danska). Kod Petersena i sur. taj udio iznosi između 10 % i 11 % (199). U našem istraživanju taj je udio iznosio 9,9 % i približno je sukladan potrošnji u V. Britaniji (11 %) iz studije Dolka i sur. (198).

Jovanović i sur. u kraćoj su prospektivnoj opservacijskoj studiji među liječnicima obiteljske medicine u Hrvatskoj zabilježili 5 %-tnu incidenciju mokraćnih infekcija svih posjeta (9). U

istraživanje su bile uključene četiri ordinacije s otprilike 7600 pacijenata tijekom četiri mjeseca. Najzastupljenije dijagnoze bile su cistitis (bez pobliže oznake o komplicirajućim čimbenicima), s 38,2 slučaja/1000 pacijenata te uretritis i uretralni sindrom – 5,2/1000 i infekcija neoznačene lokalizacije s 3,9/1000. Dijagnoza je u 43,7 % slučajeva bila postavljena na temelju kliničke slike i pregledom urina testnom takom i mikroskopijom sedimenta, u 30,4 % na temelju kliničke slike i urinokulture (bez pretrage testnom trakom), a u ostatku slučajeva kombiniranom dijagnostikom s uključivanjem urinokulture. Izbor antibiotika među četirima je ordinacijama znatno varirao: dva su liječnika propisivala najčešće nitrofurantoin (27 % i 38 % svih antibiotika pri toj indikaciji), dok su ostala dva liječnika najčešće koristila sulfametoksazol-trimetoprim i cefuroksim (31 % i 40 % svih antibiotika) (9).

Ukupan broj recepata za nekomplicirane i komplicirane infekcije povećao se u našem istraživanju za 6,5 % (2575 recepata prije i 2742 recepta poslije intervencije). Budući da su se edukacija i testiranje hipoteze odnosili samo na segment antimikrobne terapije za nekomplicirane infekcije, na taj je trend porasta utjecalo više čimbenika. Dio je antibiotske potrošnje u kompliciranim infekcijama, prvenstveno u pacijenata s anatomskim zaprekama u mokrenju (litijaza i druge opstruktivne uropatije) te u pacijenata s kateterima, nastao na temelju preporuka bolničkih specijalista – pretežito urologa, ali i infektologa. Taj porast ostavlja otvorenom mogućnost promjena u propisivačkoj praksi ne samo nekompliciranih, već i kompliciranih infekcija. Obiteljski bi liječnici, budući da su najkompetentniji u zbrinjavanju nekompliciranih infekcija, mogli, putem ciljane edukacije, steći kompetencije i u zbrinjavanju bar dijela kompliciranih infekcija te smanjiti upućivanja na konzilijarne preglede i očekivanja povratnih preporuka o liječenju od bolničkih specijalista, što je trenutačno ustaljeno u praksi. Od 3581 recepta za akutni nekomplicirani cistitis pacijentica starijih od 18 godina, 1717 recepata propisano je prije intervencije, a 1864 poslije. Propisivanje se povećalo za sveukupno 147 recepata (antibiotici prve linije, fluorokinoloni i beta-laktami) ili 8,5 %, i to prvenstveno na račun antibiotika prve linije (178 recepata), odnosno najviše nitrofurantoina. Medijan stope potrošnje na 100 pacijenata porastao je u cjelokupnom uzorku s 2,32 recepta/100 na 2,49 recepata/100 pacijenata poslije edukacije.

6.2 Učinak edukacijske intervencije na promjenu obrasca propisivanja za mokraćne infekcije

Glavni je cilj intervencije bio porast upotrebe nitrofurantoina, zajedno sa smanjenjem upotrebe fluorokinolona. S obzirom na porast rezistencije *E. coli* prema beta-laktamima, fluorokinolonima i sulfametoksatol trimetoprimu, nitrofurantoin ostaje jedini lijek s pouzdanom učinkovitošću u infekcija uzrokovanih kako osjetljivim tako i rezistentim sojevima *E. coli*.

Udio nitrofurantoina u ukupnoj potrošnji sve tri skupine antibiotika u nekompliciranom cistitisu iznosio je 27,8 % prije edukacije (477/1717 recepata) te 34,1 % poslije edukacije (636/1864). Unatoč porastu nakon edukacije, taj je lijek zastupljen tek s trećinom ukupne potrošnje. Otale dvije trećine odnose se na antibiotike širokog spektra. Udio fluorokinolona u ukupnoj potrošnji iznosio je 19,3 % (332/1717 recepata) prije intervencije te 16,6 % poslije (310/1864 recepta). Beta laktamski antibiotici, pretežno amoksicilin-klavulanska kiselina i cefuroksim, bili su zastupljeni u ukupnoj potrošnji s 32 % prije intervencije (548/1717 recepata) te 28,9 % (539/1864) poslije intervencije. Intervencijom se, dakle, uspjelo, u relativno kratkom četveromjesečnom razdoblju, i u relativno malom uzorku obiteljskih liječnika, povećati propisivanje optimalnog antibiotika u terapiji navedenih infekcija, ali veći dio potrošnje ipak pripada antibioticima s visokim potencijalom stvaranja rezistencije. Za ispravljanje ovako nepovoljne strukture u ovom segmentu propisivanja potrebno je nastaviti s kontinuiranim edukacijskim mjerama usmjerenima ka svim obiteljskim liječnicima u zdravstvenom sustavu.

Udio nitrofurantoina među lijekovima prve linije (nitrofurantoin, fosfomicin, trimetroprim sulfametoksazol) iznosio je 57 % prije intervencije (477/1717 recepata) te 62,6 % poslije (636/1015), što također nije optimalno, jer su ostala dva predstavnika zastupljena s oko 40 %, a poznato je iz podataka u literaturi da se rezistencija na fosfomicin i sulfametoksazol-trimetoprim razvija znatno brže nego na nitrofurantoin. Pacijentice s mokraćnim infekcijama koje su posjećivale ordinacije obiteljske medicine imale su dva puta veću vjerojatnost da im se započne liječenje antibiotikom širokog spektra nego onim uskog spektra. Pri tome je jedini antibiotik uskog spektra nitrofurantoin, dok druga dva predstavnika to nisu zbog znatno veće sklonosti ka indukciji rezistentnih sojeva (125, 165)

Za ovo istraživanje liječnici su pozivani bez nekog određenog rasporeda, ali uzorak ipak nije slučajan, kako je to navedeno u poglavlju 4. Ispitanici i metode. Slijede li svi liječnici u Hrvatskoj model propisivanja u kojem dominiraju antibiotici širokog spektra možemo samo

pretpostavljati jer do sada nisu provedena slična istraživanja šireg opsega. Na propisivanje antibiotika širokog spektra, a uz relativno zapostavljanje nitrofurantoina, utječe vjerojatno nekoliko čimbenika. Prvo, ti antibiotici imaju povoljnije doziranje. Većina se primjenjuje dvaput dnevno, neki i jednom dnevno (ceftibuten, fosfomicin), dok se nitrofurantoin mora dozirati svakih 6 sati radi postizanja punog terapijskog učinka. Drugo, premda su ISKRA-ine smjernice o liječenju mokraćnih infekcija objavljene prije 13 godina (2007.) (144), i premda je u nadopuni iz 2014. naveden nitrofurantoin kao prvi i glavni lijek izbora, obrazac propisivanja se vrlo malo ili gotovo nimalo promijenio. To govori možda o podjednako nedovoljno prisutnom razumijevanju antimikrobnih smjernica, kao i prisutnoj „propisivačkoj inerciji". Treći razlog za dominantu upotrebu pripravaka širokog spektra je dijagnostička nesigurnost. U obiteljskoj je praksi teže procijeniti utjecaj jednog ili više kompliciraućih čimbenika na terapijski ishod zbog nedostatka dijagnostičkih modaliteta kojima raspolažu bolnice. U primarnoj je zdravstvenoj zaštiti gotovo nemoguće uraditi istodobno hitni ultrazvučni pregled, biokemijske parametre upale i brzu mikrobiološku dijagnostiku unutar 24 sata. Stoga obiteljski liječnici više pribjegavaju opciji „za svaki slučaj" te antibiotikom širokog spektra „pokrivaju" i aktualne simptome i nalaze jednostavne dijagnostike kojom raspolažu (testna traka), ali i eventualnost kompliciraućih čimbenika.

Općeniti čimbenik odgovoran za neracionalnu i prekomjernu primjenu antibiotika u svim indikacijama, pa tako i u mokraćnim infekcijama nedovoljno je poznavanje farmakoloških i antimikrobnih svojstava antibiotika, odnosno mjesta i uloge svakog pojedinog lijeka ili skupine u suvremenoj kliničkoj praksi. Radi poboljšanja propisivanja i smanjenja udjela antibiotika širokog spektra u pojedinim specifičnim indikacijama u edukaciji nije dovoljno tek puko nabrajanje antimikrobnih smjernica i preporuka, već puno širi prikaz problematike, s pregledom mjesta i uloge tih lijekova u vremenskoj perspektivi, uz istodobnu detaljnu analizu čimbenika za njihovo pozicioniranje u smjernicama, kako bi se mogla razumjeti i u punom svjetlu vrednovati njihova uloga u neposrednoj budućnosti.

Porast upotrebe antibiotika prve linije jedan je od glavnih pokazatelja uspješnosti bilo kojeg oblika edukacijske intervencije u području antimikrobne terapije uroloških infekcija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Vellinga i sur. (171) proveli su 2016. istraživanje u Irskoj o utjecaju složene intervencije na promjenu obrasca propisivanja u pacijenata s mokraćnim infekcijama na uzorku od 30 obiteljskih liječnika. Intervencija se sastojala od edukativnih seminara s povratnom potvrdom o razumijevanju edukacije i nadzorom nad antimikrobnom potrošnjom. Svi su liječnici tijekom tri mjeseca prošli temeljnu edukaciju o pravilnom šifriranju

dijagnoza urinarnih infekcija. Nakon podjele u tri skupine, timovi u podskupinama A i B prošli su dodatan seminar upoznavanja s preporukama antimikrobnih smjernica, dok su B timovi dodatno educirani i o strategiji odgođenog propisivanja antibiotika. Za tu je skupinu izrađen podsjetnik u medicinskim računalnim programima, s informacijama o lijekovima prve linije, radi olakšavanja odluka o terapiji ili pak odgađanju propisivanja antibiotika. Skupine A i B imale su nadzor i reviziju propisivanja jednom mjesečno, tijekom šest mjeseci, dok je skupina C (kontrolna) nastavljala raditi bez edukacije i programskih podsjetnika. Nakon šestomjesečnog intervencijskog razdoblja kontrolnoj su skupini također dostavljeni edukacijski materijali te je uključena u praćenje i nadzor propisivanja sa skupinom A i B sljedećih pet mjeseci. Autori su zabilježili relativan porast propisivanja antibiotika preporučenih u smjernicama (u Irskoj: trimetoprim, nitrofurantoin, fosfomicin i cefaleksin), u skupinama A i B, u usporedbi s kontrolnom (OR 2,3, 95 % CI 1,7 – 3,2), od toga za 23 %, OR 2,7 (95 % CI 1,8 – 4,1) u skupini A i 17 %, OR 2,0 (95 % CI 1,3 – 3,0) u skupini B. Obje intervencijske skupine imale su pomalo neočekivan porast potrošnje u odnosu na kontrolnu skupinu (skupina A OR 2,2, 95 % CI 1,2 – 4,0, skupina B OR 1,4, 95 % CI 0,9 – 2,1) (171). Sličan porast propisivanja od 8,5 % zabilježen je i u našem istraživanju.

Prethodno istraživanje istih autora pokazalo je da su obiteljski liječnici u Irskoj koristili antibiotike prve linije u manje od 40 % slučajeva (199), dok je udio tih lijekova na uzorku liječnika u Hrvatskoj u predintervencijskom razdoblju iznosio 48,7 % (837/1717). Porast upotrebe antibiotika prve linije u irskom istraživanju nastao je i zbog većeg udjela nitrofurantoina (s 26,8 % na 64,3 % u skupini A te s 31,1 % na 63,8 % u skupini B), što je također zabilježeno i u našem istraživanju u kojemu je potrošnja porasla za 33,3 % u odnosu na razdoblje prije edukacije. Složena intervencija sa seminarima, računalnim podsjetnicima i redovitim revizijama individualnog obrasca antimikrobne terapije poboljšala je kvalitetu propisivanja za mokraćne infekcije među obiteljskim liječnicima u Irskoj, a porast je udjela nitrofurantoina u antibioticima prve linije bitan pokazatelj uspješnosti intervencije (171). Preferencijska upotreba nitrofurantoina među lijekovima za mokraćne infekcije pozitivan je i poželjan trend u svim oblicima unaprjeđenja kvalitete propisivanja jer je riječ o antibiotiku koji se koristi gotovo sedam desetljeća (od 1953.), izvanredne učinkovitosti i niskog potencijala stvaranja rezistencije (200-202). Zbog tih obilježja gotovo da i nema alternative kao lijeka prvog izbora u svim trenutačno važećim smjernicama.

6.3 Varijabilnost u propisivanju antibiotika te usklađenost s preporukama antimikrobnih smjernica

Obrazac je propisivanja antibiotika svakog obiteljskog liječnika rezultat brojnih i kompleksnih čimbenika. Obiteljski liječnik predstavlja (odnosno obiteljska praksa – liječnik i pacijenti) složen sustav (171) te svaka promjena u smjeru poboljšanja kvalitete rada zahtijeva znatna ulaganja materijalnih i intelektualnih resursa tijekom duljeg vremena. Infekcije su donjeg mokraćnog trakta vrlo česte u obiteljskoj praksi, lako prepoznatljive i dostupne za potvrdu dijagnoze relativno jednostavnim testovima. Unatoč tomu, među liječnicima postoje velike razlike u pristupu, što potvrđuju i razlike u stopama izdanih recepata na 100 pacijenata u ovom istraživanju. Razlika između najviše i najniže stope propisivanja (5,91/100 naspram 0,56/100) iznosila je prije edukacije 10,5 puta, te poslije edukacije 8,4 puta. U donošenju ispravnih odluka u rješavanju najčešćih (no često i potpuno neočekivanih) problema liječnicima pomažu smjernice te brojni sustavni pregledi literature u kojima se rezimiraju temeljne postavke pravilnog liječenja. Pristup dijagnostici i liječenju svih mokraćnih infekcija općenito (nekompliciranih i kompliciranih) u primarnoj zdravstvenoj zaštiti određuju dvije temeljne činjenice:

a) Nekomplicirane su mokraćne infekcije laganog tijeka, u velikom broju slučajeva prolaze spontano i rijetko se kompliciraju upalom bubrega ili sepsom. U 25 – 40 % slučajeva prolaze bez uzimanja antibiotika, a čak i onda kada propisani antibiotik ne djeluje na uzročnika (103, 203-204).

b) Infekcije uzrokovane rezistentnim uzročnicima potpuna su suprotnost. Udružene su sa znatno povećanim morbiditetom i mortalitetom te velikim financijskim troškovima zbog hospitalizacija. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti njihovo liječenje postaje sve teže zbog nedostatka učinkovitih peroralnih antibiotika (205). Kao najučinkovitija, a možda i jedina raspoloživa strategija suzbijanja rezistencije ostala je racionalizacija antimikrobne terapije ispravnom primjenom postojećih antibiotika jer drugih i nema (206).

Najveću poteškoću obiteljskim liječnicima čini otežana procjena uspjeha ili neuspjeha terapije s obzirom na prisutnost komplicirajućih čimbenika, ali i nemogućnost dobivanja mikrobiološkog nalaza i ispitivanja osjetljivosti u kratkom vremenu. Na varijabilnost u strukturi antimikrobne potrošnje utječu dvije skupine čimbenika s obzirom na specifičnosti rada u obiteljskoj medicini: a) čimbenici pacijenata: dobna struktura populacije u skrbi, udio starijih osoba, broj pacijenata s komorbiditetima, s postavljenim kateterima i sl.; b) čimbenici liječnika:

specijalističko usavršavanje, radno iskustvo, stalna profesionalna edukacija te interesi i motivacija prema određenim kliničkim problemima. Osim navedenog, timovi s većom stopom upućivanja na urološke konzultacije imaju vjerojatno i veću potrošnju antibiotika jer slijede preporuke bolničkih specijalista, u usporedbi s timovima koji manje upućuju na konzultacije, odnosno koji su samostalniji u donošenju odluka. Pet liječnika izdvajaju se visokim stopama propisivanja: ORD3, ORD1, ORD32, ORD36 i ORD40. Visoke stope potrošnje mogle bi se dijelom objasniti brojem pacijenata na listi jer ORD3 ujedno ima i najviše pacijenata (2072), a ORD1 1906. Tri liječnika u ovoj skupini (ORD32, ORD36 i ORD40) skrbe, pak, za 1400 – 1600 pacijenata. S druge strane, nekoliko liječnika s velikim brojem pacijenata na listi imalo je prije intervencije primjetno nisku potrošnju: ORD10 s 2006 pacijenata ima stopu od 1,50/100, ORD18 s 2045 pacijenata – 1,91/100, te ORD31 s 1990 pacijenata – 1,01/100. Činjenica da oba tima, i ORD1, s visokom potrošnjom, i ORD18 s niskom rade u istoj županiji i imaju podjednak broj pacijenata u skrbi upućuje na postojanje drugih čimbenika koji utječu na visoku potrošnju, neovisno o veličini liste opredijeljenih osoba. Liječnici s visokim stopama potrošnje općenito su znatno češće primjenjivali antibiotike, neovisno o kliničkom kontekstu, komorbiditetima ili prisutnosti kompliciraju ćih čimbenika.

Vellinga i sur. u kraćem su prospektivnom istraživanju tijekom osam tjedana pratili ispravnost antimikrobne terapije prema rezultatima mikrobiološke analize urina. Sudjelovalo je 22 liječnika i 866 pacijenata (207). Liječnici su prema protokolu istraživanja trebali poslati uzorak urina svakog pacijenta sa sumnjom na mokraćnu infekciju na temelju simptoma. Istodobno se pratila potrošnja nekoliko skupina antibiotika: penicilina proširenog spektra, amoksicilin-klavulanske kiseline, cefalosporina, trimetoprima, fluorokinolona, tetraciklina, nitrofurantoina i makrolida. Ispravnost se terapije ocjenjivala na temelju rezultata mikrobiološke analize urina: propisivanje antibiotika bez povratne potvrde uzročnika smatralo se neprimjerenim kao i primjena antibiotika na koji je uzročnik iz kulture bio rezistentan. Ispravnom se smatrala odluka o izostanku propisivanja u slučajevima negativne urinokulture ili pak primjeni antibiotika na osjetljivog uzročnika. Mokraćna infekcija potvrđena je izolacijom uzročnika u samo 183/866 pacijenata ili u 21 %, a najčešći uzročnik bila je *E. coli* (147/183 ili 80,3 %). Od ostalih mikroorganizama bili su zastupljeni *Proteus spp.* (9), ostale enterobakterije (8), *S. saphrophytic*us (6), *Enterococcus spp.* (5) te još osam drugih vrsta. Piurija, odnosno visoko pozitivan test leukocitne esteraze, a bez signifikantne bakteriurije, pronađena je u 76 pacijenata (8,8 %), dok je 607/866 pacijenata (70,1 %) imalo uredan mikroskopski i bakteriološki nalaz urina. Antibiotik je uzimalo 481/866 ili 56 % pacijenata, najčešće amoksicilin-klavulansku

kiselinu – 33,1 %) te trimetoprim (26 %). Fluorokinoloni su korišteni u 17 % slučajeva, a nitrofurantoin u 12 %. U 55,7 % slučajeva antibiotici su primijenjeni bez laboratorijske ili mikrobiološke potvrde infekcije, od toga u 11 % slučajeva u pacijenata samo s nalazom piurije, bez izolacije patogenih mikroorganizama. Ukupno je tek 179/481 pacijenta ili 37 % primalo antibiotik prve linije (trimetoprim ili nitrofurantoin) (207).

U našem je istraživanju udio antibiotika iz skupine beta-laktama (amoksicilin-klavulanska kiselina i cefalosporini) iznosio oko 30 % kako prije tako i poslije edukacije, što dijelom odgovara i rezultatima irske studije. Liječnici u Irskoj i u Hrvatskoj podjednako su favorizirali beta-laktame u indikaciji u kojoj bi zapravo trebali biti alternativni antibiotici. Ukupno je u irskom istraživanju 37/185 (23 %) pacijenata primilo antibiotik za koji se naknadno pokazalo da je neučinkovit zbog rezistencije uzročnika. Najčešće se radilo o amoksicilin-klavulanskoj kiselini, s deset propisanih recepata od 51, pri rezistenciji uzročnika. U konačnici je tek vrlo mali udio pacijenata (121/866 ili 14 %) uzimao antibiotik na temelju laboratorijske potvrde infekcije i mikrobiološke potvrde osjetljivosti uzročnika. Manji je dio pacijenata imao primjereno liječenje kako je bilo definirano u protokolu istraživanja. Neki su liječnici favorizirali samo jedan antibiotik, a usporedba obrasca propisivanja među liječnicima pokazala je velike razlike. Liječnik s najvećom stopom propisivanja, odnosno sa 78 % izdanih recepata bilo kojeg antibiotika tijekom istraživanja, propisivao je gotovo dvostruko više od liječnika s najmanjom stopom (39 %). Neki su timovi gotovo isključivo propisivali trimetoprim i nitrofurantoin, a jedan je liječnik propisivao samo fluorokinolon (207).

Relativno slabo pridržavanje odredaba smjernica opaženo je u kraćoj opservacijskoj studiji u Španjolskoj (208). Tijekom pet mjeseci analizirana je struktura potrošnje u žena s nekompliciranim i kompliciranim cistitisom. Od ukupno 658 pacijentica, antibiotik su uzimale 634 (96,4 %). Prvu liniju antimikrobne terapije primilo je 111/634 (17,5 %), od toga u 92 s nekompliciranim cistitisom i 19 s kompliciranim infekcijama. Najviše je prema strukturi potrošnje bio zastupljen fosfomicin (299/634 ili 47,1 %) te fluorokinolonski antibiotici: norfloksacin 75/634 ili 11,8 %, ciprofloksacin 78/634 ili 12,3 %, zajedno čineći 153/634 ili 24,1 % svih recepata. Ostatak od 31,8 % recepata odnosio se na cefiksim (7/634 ili 1,1 %), nitrofurantoin (2/634 ili 0,3 %) te ostale antibiotike (39/634 ili 6,15 %). U 66,6 % slučajeva antibiotici su primjenjivani tri dana (208).

Potrošnja antibiotika u empirijskoj terapiji nekompliciranog cistitisa praćena je u dvogodišnjoj retrospektivnoj studiji Kahana i sur. (209). Ukupno je iz računalnih medicinskih zapisa tvrtke

za zdravstveno osiguranje izdvojeno 64 236 pacijentica s nekompliciranim cistitisom. Usklađenost propisivanja sa smjernicama definirana je kao udio slučajeva s cistitisom kod kojih je propisan antibiotik. Antibiotike su propisivali specijalisti: urolozi, ginekolozi i liječnici obiteljske medicine. Najčešće propisivani antibiotici bili su nitrofurantoin (18,51 %) i sulfametoksazol-trimetoprim (17,0 %), s ukupnom stopom usklađenosti 36,5 %. Najveći stupanj podudarnosti sa smjernicama pokazali su urolozi (OR 2,8, CI 95 %, 2,4 – 3,3) i ginekolozi (OR 1,9, CI 95 %, 1,7 – 2,3) u usporedbi s obiteljskim liječnicima kao referentnom skupinom. Slično dizajnirana studija uključila je žene između 18 i 65 godina s akutnim cistitisom empirijski liječenim antibioticima (210). Ukupno je tijekom 18 mjeseci iz računalnih medicinskih zapisa izdvojeno 7738 posjeta. Najčešći antibiotici prema preporukama smjernica u toj indikaciji bili su sulfametoksazol-trimetoprim (25,81 %) i nitrofurantoin (14,71 %). Stopa pridržavanja smjernica iznosila je 40,52 % uz CI 95 %, 39,42 – 51,61. Fluorokinoloni su propisivani u 22,82 % slučajeva, dok su u 36,6 % slučajeva primjenjivani ostali antibiotici. Većina pacijenata u ovom istraživanju nije liječena prema smjernicama unatoč relativno visokoj potrošnji lijekova prve linije (210). Potrošnja antibiotika druge linije analizirana je i s farmakoekonomskog aspekta. Ekstenzivna primjena fluorokinolona (22,82 %) i ostalih antibiotika (36,6 %) rezultirala je troškovima koji su u 70 % slučajeva premašivali očekivanu cijenu terapije, pod uvjetom da je većina antibiotika propisivana prema smjernicama (211).

Ekscesivnu potrošnju fluorokinolona od 32 % u akutnim cistitisima i 38 % u rekurentnim pokazali su Mc Ewen i sur. (212). Rekurentni su cistitis definirali četirima ili više epizoda tijekom jedne godine. Sulfametoksazol-trimetoprim bio je zastupljen s 37 % u akutnom cistitisu te s 18 % u rekurentnim infekcijama, dok je udio nitrofurantoina iznosio 16 % u akutnim i 23 % u rekurentnim infekcijama (212). U brazilskoj studiji (213) najčešći antibiotici u starijoj populaciji bili su amoksicilin (25 %), norfloksacin (12,5 %), sulfametoksazol-trimetoprim (9,4 %) i ciprofloksacin (9,4 %), zajedno čineći 71,9 % ukupnog propisivanja u tim dobnim skupinama. Općenito slabu usklađenost sa smjernicama, nekonzistentnost i varijabilnost propisivanja opisuju i brojne druge studije. U kanadskoj je studiji najčešći antibiotik bio sulfametoksazol-trimetoprim (40,8 %), a slijedili su ga fluorokinoloni (37,4 %) i nitrofurantoin (26,6 %) (214), dok su u drugoj studiji lijekovi prve linije bili zastupljeni sa samo 25 % (215).

Struktura je propisivanja u našem istraživanju, unatoč velikom udjelu antibiotika prve linije, također pokazala nedovoljnu usklađenost sa smjernicama. Prije intervencije udio je antibiotika prve linije iznosio 337/1717 ili 48,7 %, fluorokinolona 332/1717 ili 19,3 % te ostalih antibiotika (pretežno beta-laktama) 548/1717 ili 31,9 %. Nakon edukacijskog članka liječnici su propisivali

1015/1964 ili 54,4 % antibiotika prve linije, 310/1864 ili 16,6 % fluorokinolona te 539/1864 ili 28,9 % ostalih. Visok udio beta-laktama (oko 30 %) donekle iznenađuje jer su ISKRA-ine smjernice antimikrobne terapije na snazi još od 2007., s nadopunjenom inačicom iz 2014. godine. U obama su izdanjima beta-laktamski antibiotici svrstani u antibiotike druge linije za nekompliciran cistitis. Bilo koji program racionalizacije terapije u tom segmentu posebno bi trebao istaknuti važnost smanjenja potrošnje i beta-laktama i fluorokinolona zajedno jer obje skupine imaju snažan potencijal stvaranja rezistencije te su obje podjednako nepoželjne u suvremenoj antimikrobnoj terapiji. Problem različitih stopa propisivanja antibiotika među pojedinim zemljama, regijama unutar država ili pak liječnicima koji rade u ordinacijama u istim mjestima te tako „dijele“ skrb za populaciju koja se ne razlikuje u bitnim društveno-ekonomskim značajkama odavno je prepoznat i detaljno obrađen u literaturi. Prema Llor i Bjerrumu, jedan od glavnih razloga razlika u izboru antibiotika kod pojedinih indikacija jesu razlike u stručnim stavovima i tradicijama u pogledu liječenja infekcija u pojedinim zemljama (216). Usporedbom preporuka u smjernicama za streptokokni tonzilitis i akutnu egzacerbaciju kronične opstruktivne plućne bolesti u Danskoj i Španjolskoj, Bjerrum i sur. zaključili su da su u Danskoj za obje infekcije preporučeni penicilini uskog spektra, dok su u Španjolskoj to antibiotici širokog spektra (217). Primjena antibiotika širokog spektra u infekcijama koje se često susreću u primarnoj zdravstvenoj zaštiti otvara vrata začaranog kruga jer svaki pokušaj da se pokrije što veći broj patogenih uzročnika favorizira ubrzani nastanak i širenje rezistentnih (217).

Antibiotici za mokraćne infekcije na četvrtom su mjestu po učestalosti propisivanja, iza infekcija gornjih i donjih dišnih putova i akutnog faringitisa (218-219). Liječnici primarne zdravstvene zaštite propisuju najveći dio antibiotika, no stope propisivanja vrlo su neujednačene. Majeed i sur. analizirali su 1996. godine stope propisivanja antibiotika u 288 timova obiteljske medicine (220). Prosječna godišnja stopa iznosila je 607/1000 pacijenata za muškarce i 852/1000 pacijenata za žene. Timovi s najvećom stopom (1616/1000) propisivali su na godišnjoj razini pet puta više antibiotika u usporedbi s timovima s najmanjom stopom (333/1000). Na individualne varijacije utječu brojni čimbenici poput razine obrazovanja liječnika, odnosno završene specijalizacije iz obiteljske medicine ili bez specijalizacije, razine edukacije pacijenata, rada u sredinama udaljenima od urbanih centara, dobne strukture pacijenata, socijalnih čimbenika i sl. Većina su nedovoljno evaluirani s obzirom na utjecaj i praktičnu važnost u propisivanju (219). Powels i sur. razlikuju dvije kategorije varijabilnosti: razlike u propisivanju, koje se mogu objasniti medicinski opravdanim razlozima poput

učestalosti komorbiditetnih stanja ili dobne i spolne strukture populacije u skrbi te razlike u propisivanju koje se ne mogu objasniti medicinski opravdanim razlozima (221).

Jedan od bitnih čimbenika svakako je veći stupanj obrazovanja (222) jer veći opseg znanja i razumijevanja podataka općenito poboljšavaju indikatore kvalitete rada u obiteljskoj medicini, a tako i propisivanje antibiotika. Steinke i sur. u istraživanju čimbenika od utjecaja na propisivanje pokazali su da su liječnici bez specijalizacije propisivali značajno više antibiotika – 539 recepata/1000 stanovnika – nego timovi sa specijalizacijom, 402 recepta/1000 stanovnika (222). Wang i sur. u prospektivnoj su studiji pokušali objektivno prikazati stupanj varijabilnosti među pojedinim liječnicima (219). Analizirali su propisivanje 8057 timova obiteljske medicine u Engleskoj tijekom jedne godine (2004. – 2005.). Stope su propisivanja iskazivali standardiziranom mjernom jedinicom prema dobnoj i spolnoj strukturi populacije (STAR-PU, prema engl. *Specific Therapeutic Group Age-Sex weightings-related Prescribing Unit*). Razlika u standardiziranim volumenima potrošnje među timovima koji su se nalazili unutar 10. i 90. percentila bila je dvostruko veća u većih potrošača u odnosu na manje. Oko 20 % najvećih propisivača imalo je 17 % pacijenata u skrbi, ali čak 28 % udjela u ukupnoj potrošnji. Regresijski model s uključivanjem 9 od 13 prediktorskih varijabli (lokacija u određenoj regiji u Engleskoj, dob liječnika mlađih od 45 godina, rad u skupnoj praksi, mentorska ambulanta, broj upisanih pacijenata, broj pacijenata s kroničnim bolestima i dr.) uspio je objasniti samo 17,2 % varijabilnosti u potrošnji. Veće stope propisivanja imali su liječnici bez specijalizacije u samostalnim ordinacijama (izvan skupnih praksi) te s populacijom nižeg socijalnog indeksa deprivacije (219). Timovi s najvećom stopom propisivanja (1,30 recepata po antibiotiku STAR-PU) imali su pet puta veću standardiziranu stopu u odnosu na timove s najmanjom stopom (0,26 recepata po antibiotiku STAR PU). Najjači prediktor opsega propisivanja (beta = 0,17) bila je lokacija ordinacije u sjevernoj Engleskoj, a sljedeća varijabla stupanj izobrazbe liječnika. Timovi koji su skrbili o populaciji s većim morbiditetnim indeksom te većim udjelom bijelaca u populaciji u skrbi propisivali su više antibiotika, a isto tako i timovi s kraćim trajanjem konzultacije te timovi bez specijalizacije. Veću stopu propisivanja recepata imale su skupne prakse s većim udjelom muških liječnika, liječnika starijih od 45 godina te liječnika koji su stekli kvalifikaciju izvan Ujedinjenog Kraljevstva. Skupna praksa kao zasebna varijabla, kao i stupanj socijalne deprivacije, bili su relativno slabi prediktori. Promatrane varijable (lokacija u sjevernoj ili srednjoj regiji Engleske, dob i spol liječnika, duljina konzultacije, razina edukacije i dr.) te regresijska analiza objašnjavali su tek mali dio individualnih varijacija u propisivanju. Autori zaključuju da bi se uključivanjem drugih bitnih parametara, poput broja konzultacija tijekom godine te udjela konzultacija koje rezultiraju propisivanjem antibiotika, vjerojatno

postigao mnogo bolji uvid u razlike u propisivanju (219). Prema Majeedu i sur., u V. Britaniji tijekom 2007. izdano je 39,2 milijuna recepata za antibiotike, što je odgovaralo stopi od 80 recepata/100 stanovnika godišnje (223). Unatoč preporukama smjernica o odgođenom propisivanju u svim akutnim respiratornim infekcijama te trajanju liječenja akutnih nekompliciranih cistitisa od tri dana, u uzorku od 288 liječnika u Engleskoj i Walesu stope propisivanja varirale su i do pet puta (223).

Razlike su u stopama propisivanja prema tomu vrlo kompleksna pojava na koju utječu brojni čimbenici od kojih dio nije specifičan samo za antibiotike, već vrijedi i za općenito propisivanje svih drugih lijekova. Svi se čimbenici mogu podijeliti u četiri skupine: i) od strane propisivača (liječnika), ii) od strane pacijenata, iii) od strane farmaceutske industrije i iv) od strane regulatornih agencija. Za liječnike je najvažnija svakako izobrazba, zatim osobni stavovi, osobna lista preferencijskih lijekova (odnosno antibiotika), propisivačke navike (praksom usvojeni individualni obrazac propisivanja), kliničke smjernice, preporuke starijih kolega ili drugih stručnih autoriteta, jednostavnost doziranja, cijena te pravilo da se slijedi preporuka bolničkog specijalista. Kada su u pitanju pacijenti, bitni su prethodno iskustvo u korištenju antibiotika, stavovi i vjerovanja te utjecaj prijatelja, rodbine ili medija (224-226). Farmaceutska promidžba ima posredan utjecaj koji je za antimikrobne lijekove svakako manje važan u usporedbi s drugim terapijskim skupinama, ali ipak nije zanemariv. Regulativne agencije utječu na propisivačku praksu obvezujući preporukama: u Osnovnoj listi lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) određena je, na primjer, posebnom klauzulom obveza propisivanja ciprofloksacina samo na temelju preporuke bolničkog specijalista (227).

Varijabilnost u propisivanju antibiotika među liječnicima nepovoljna je ne samo iz farmakoekonomskog aspekta, nego i zbog problema antimikrobne rezistencije. Naime, postoji jasna linearna korelacija potrošnje antibiotika s jedne strane te rezistencije s druge strane (82), što znači da se u pacijenata u skrbi liječnika s prevelikom potrošnjom antibiotika mogu očekivati veće stope rezistencije. Pacijenti u skrbi liječnika koji štedljivo propisuju također su u opasnosti zbog prijenosa rezistentnih komenzalnih mikroorganizama između pojedinaca, u sklopu modela populacijske dinamike širenja rezistencije (59).

Osim sustavnog pregleda Costelloe i sur., i brojni drugi radovi pokazali su pozitivnu korelaciju razlika u volumenu potrošnje i pojavnosti rezistencije. U dvogodišnjoj prospektivnoj studiji (između 1996. i 1998. godine) Howard i sur. analizirali su povezanost potrošnje antibiotika i stopa rezistencije koliformnih bakterija (228). Ukupno je pregledano oko 30 000 uzoraka urina

iz 175 ordinacija. Učestalost rezistentnih izolata ispitana je korelacijskom analizom s potrošnjom nekoliko češćih antibiotika. Stope propisivanja kao i stope rezistencije znatno su varirale među liječnicima. Liječnici s većim stopama propisivanja imali su u pravilu i veće stope rezistencije u svojoj populaciji. Osim statistički značajne korelacije opsega propisivanja i rezistencije, utvrđena je i povezanost upotrebe jednog antibiotika i rezistencije na drugi, osobito trimetoprima i ampicilina. Upotreba trimetoprima bila je udružena s rezistencijom na čak četiri različita antibiotika. Rezistencija je bila češća u djece, muškaraca i starijih osoba. Korelacijska analiza pak nije mogla pokazati uzročno-posljedičnu povezanost, već samo uputiti na mogući uzajaman utjecaj varijabli (228). Antimikrobne smjernice kao pomoć pri donošenju odluka o terapiji nisu dovoljne za homogenizaciju i harmonizaciju propisivačke prakse (229) jer se velik udio liječnika tek djelomice pridržavao njihovih odredbi. Razlozi za nesklad između smjernica i prakse brojni su i kompleksni kao i razlozi varijabilnosti u obrascima propisivanja. Ne treba smetnuti s uma činjenicu da smjernice preporučuju izbor antibiotika i donose zaključke u idealiziranim uvjetima gdje je svaki klinički slučaj optimalno definiran svim elementima kliničke slike i dijagnostike, dok se u praksi susreće vrlo često nešto sasvim drugo.

6.4 Varijabilnost u propisivanju antibiotika s obzirom na indikatore kvalitete

Juhasz i sur. u presječnoj su studiji tijekom šest mjeseci usporedili izvanbolničku potrošnju antibiotika za akutni cistitis u Mađarskoj, s međunarodno validiranim indikatorima kvalitete potrošnje prema preporučenim dijagnozama (230). Podatci o potrošnji lijekova bili su prikupljeni u jedinstvenoj bazi podataka nacionalnog zdravstvenog fonda za područje cijele države. Za usporedbu su upotrijebljeni indikatori kvalitete propisivanja prema ESAC projektu (216) i to prema ukupnoj potrošnji antibiotika za akutni cistitis (indikator „a“), potrošnji antibiotika prve linije („preporučenih antibiotika“) (indikator „b“) i potrošnji kinolona (indikator „c“). Potrošnja je iskazana brojem definiranih dnevnih doza (DDD/1000 stanovnika/dnevno). Pregledom navedene baze podataka u razdoblju između siječnja i lipnja 2007. ukupno je propisano za infekcije donjih mokraćnih putova 1,24 DDD/1000 stanovnika/dnevno ili 6,9 % ukupne izvanbolničke potrošnje. Udio antibiotika prve linije iznosio je 23,3 %, a fluorokinolona 56,2 %, odnosno 2,4 puta više od lijekova prve linije. Stopa pridržavanja odredaba nacionalnih antimikrobnih smjernica varirala je između 59,3 % i 74,2 %. Tri najčešće dijagnoze povezane s akutnim nekompliciranim infekcijama donjih mokraćnih putova bile su akutni cistitis (N30.0), urocistitis ili nespecifična infekcija donjih mokraćnih

putova (N30.9) te mokraćna infekcija bez precizno označene lokalizacije (N39). Udio beta-laktamskih antibiotika iznosio je 17 %, s amoksicilin-klavulanskom kiselinom kao najpropisivanijim antibiotikom u toj skupini (70,3 %). Među cefalosporinima udio cefuroksima iznosio je 43,8 %. Autori zaključuju da je obrazac antimikrobne potrošnje u toj indikaciji bio neracionalan i u pogledu smjernica i prema indikatorima kvalitete propisivanja. Udio fluorokinolona s 56,2 % (0,7 DDD/1000 stanovnika/dnevno) gotovo je deset puta premašivao prihvatljiv opseg (0 – 5 %), dok je udio antibiotika prve linije (23,3 % ili 0,29 DDD/1000 stanovnika/dnevno) bio znatno ispod prihvatljivog opsega (80 – 100 %) (230).

U našem je istraživanju potrošnja antibiotika također uspoređena s indikatorima kvalitete ESAC programa, ali nije mjerena definiranim dnevnim dozama kao u mađarskoj studiji, već brojem recepata i stopama potrošnje na 100 pacijenata. Projektom ESAC nisu specificirane nikakve standardizirane jedinice za mjerenje indikatora kvalitete (primjerice definirana dnevna doza, propisana dnevna dozu, broj pakiranja i sl.), već samo prihvatljivi opseg iskazan postotcima (188). Obrazac je propisivanja i u našem uzorku neprimjeren i neracionalan s obzirom na ESAC indikatore kvalitete zbog niskog udjela antibiotika prve linije od 51,7 % (prihvatljivi opseg 80 – 100 %) te visokog udjela fluorokinolona od 17,9 % (prihvatljivi opseg 0 – 5 %). Udio antibiotika za sve mokraćne infekcije (nekomplicirane i komplicirane) iznosio je u našem istraživanju 9,9 % tijekom 8 mjeseci, dok je u mađarskom istraživanju iznosio 6,9 % u razdoblju od šest mjeseci. Izvanbolnička potrošnja antibiotika za mokraćne infekcije u Hrvatskoj, u petogodišnjem razdoblju, 2013. – 2017., iznosila je 3,17 DDD/1000 stanovnika/dnevno (91) čineći oko 12 % ukupne izvanbolničke potrošnje (u 2017. godini 24,74 DDD/1000 stanovnika/dnevno). Prema autorovu saznanju, u Hrvatskoj do sada nije provedeno slično istraživanje antimikrobnog propisivanja na uzorku liječnika i neposrednim preuzimanjem podataka iz medicinskih računalnih programa. Tom se metodologijom postiže bolji uvid u parametre potrošnje, varijabilnost i stupanj usklađenosti sa smjernicama i indikatorima kvalitete u usporedbi s agregiranim podatcima iz nacionalnih registara.

Analiza potrošnje prema dijagnozama i indikatorima kvalitete propisivanja u Belgiji, Nizozemskoj i Švedskoj pokazala je ponovno veliku varijabilnost koja se nije mogla objasniti objektivnim razlozima (231). Varijabilnost je, dakle, konstantna pojava u svim istraživanjima iz područja farmakoepidemiologije antibiotika, bez obzira je li riječ o zemljama EU-a, Kanadi, Brazilu, južnoj Kini ili bilo kojoj drugoj regiji. Taj se fenomen, ipak, mogao manje očekivati u zemljama s dugom tradicijom nadzora i intervencija pri ispravljanju prekomjerne i neusklađene antimikrobne potrošnje kao što su Belgija, Nizozemska ili Švedska. Novina u ovoj studiji jest zaključak da je interpretacija razlika u propisivanju prema dijagnozama povezana s dvama

odvojenim čimbenicima: 1.) s brojem posjeta (konzultacija) svakom obiteljskom liječniku pojedinačno, 2.) s preporukama nacionalnih smjernica u svakoj zemlji (231). Indikatori kvalitete propisivanja (APQI, prema engl. *antibiotic prescribing quality indicators*) za sedam najčešćih indikacija (dijagnoza) u primarnoj zdravstvenoj zaštiti standardizirani su metodologijom ESAC projekta (184). Stopa propisivanja za mokraćne infekcije (cistitis/druga mokraćna infekcija) pacijentica starijih od 18 godina iznosila je 39/1000 pacijenata/godišnje u Belgiji, 105/1000 u Nizozemskoj i 68/1000 u Švedskoj. Raspon propisivanja svih antibiotika u ovoj indikaciji (indikator „a“) iznosio je za Belgiju 87 %, Nizozemsku 67 % i Švedsku 81 %, dok je za preporučene antibiotike iznosio 62 %, 83 % i 41 %. Fluorokinoloni su se propisivali u Belgiji u 22 % slučajeva, Nizozemskoj u 7,4 % i Švedskoj u samo 3 % slučajeva. Potrošnja mjerena stopom na 1000 pacijenata (39/1000, 105/1000, 68/1000) korelirala je sa stopom konzultacija (brojem konzultacija na 1000 pacijenata tijekom godine): 45/1000 u Belgiji te 156/1000 i 81/1000 u Nizozemskoj i Švedskoj (231).

Ukupna stopa propisivanja za nekomplicirane i komplicirane infekcije na 1000 pacijenata iznosila je u našem istraživanju 78,7/1000 (5317 recepata/67547 pacijenata), a indikatori kvalitete 100 % (indikator „a“), 51,7 % (indikator „b“) te 17,9 % (indikator „c“). Radi usporedbe s podatcima iz studije Tyrstupa i sur. (231), godišnja stopa propisivanja (12 mjeseci) u našem bi istraživanju mogla iznositi oko 118/1000, pod uvjetom da je broj posjeta bio tijekom cijelog razdoblja ujednačen. Potrošnja na 1000 pacijenata u našoj zemlji najsličnija je onoj u Belgiji (154/1000), ali uz napomenu da je u Tyrstrupovu istraživanju praćeno propisivanje samo za nekomplicirani cistitis žena starijih od 18 godina, dok stopa potrošnje u našem istraživanju odnosi na sve mokraćne infekcije kod obaju spolova.

U novijem istraživanju o usklađenosti propisivanja sa smjernicama u Švedskoj analizirano je propisivanje prema smjernicama, ali i prema broju posjeta obiteljskim liječnicima između 2008. i 2013. godine (232). Podatci o dijagnozama infekcija donjeg mokraćnog sustava i pijelonefritisa u žena i muškaraca preuzeti su iz specijalizirane baze podataka infektivnih bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PRIS, prema engl. *Primary Care Record of Infections in Sweden*). U 2013. godini u 88 centara primarne zdravstvene zaštite zabilježeno je više od milijun posjeta, od toga 318 976 (29,4 %) s infektivnim bolestima te 33 308 (10,4 %) s infekcijama gornjeg i donjeg mokraćnog sustava, kod obaju spolova. Incidencija je posjeta između 2008. i 2010. donekle porasla, a između 2010. i 2013. smanjena je. Upotreba nitrofurantoina i pivmecilinama za nekomplicirane cistitise žena porasla je s 54 % u 2008. na 69 % u 2013., dok su fluorokinoloni i trimetoprim bili zastupljeni s 24 % u 2008. i 7 % u 2013.

godini. Potrošnja pivmecilinama i nitrofurantoina za infekcije donjeg mokraćnog sustava muškaraca porasla je s 13 % u 2008. na 32 % u 2013. godini (232).

U našem istraživanju udio je antibiotika za mokraćne infekcije u ukupnoj potrošnji, za sve indikacije iznosio tijekom osam mjeseci (1. 3. 2019. – 31. 10. 2019.) 9,9 %, dok je švedskoj studiji taj udio tijekom 12 mjeseci 10,4 % (u 2013. g.). Činjenica je da obiteljski liječnici u Švedskoj slijede smjernice u većoj mjeri nego u većini ostalih europskih zemalja, što je pokazalo i drugo istraživanje istih autora (233), ali unatoč tomu autori u zaključcima rada naglašavaju da je potrošnja fluorokinolona prevelika (233). Zbog porasta rezistencije *E. coli* prema trimetoprimu i ciprofloksacinu, u Švedskoj su još 2007. revidirane smjernice antimikrobne terapije mokraćnih infekcija u žena, a 2014. u muškaraca (234). Pivmecilinam i nitrofurantoin preporučeni su kao lijekovi prvog izbora u nekompliciranih infekcija kod obaju spolova, s napomenom da je nitrofurantoin prvi izbor i u starijih žena i muškaraca, ali pod uvjetom da nije smanjena bubrežna funkcija (glomerularna filtracija < 40 ml/min). Peroralni cefalosporini i fluorokinoloni izostavljeni su iz smjernica 2007. (za žene) i 2014. (za muškarce), ali uz održane preporuke za pijelonefritis. Kompliciranim se infekcijama smatraju samo one koje u osnovi imaju anatomske ili funkcionalne abnormalnosti urinarnog trakta. Muški spol, dakle, prema tom konceptu, nije komplicirajući čimbenik sam po sebi, dok ga ISKRA-ine smjernice smatraju komplicirajućim (144). Mokraćne infekcije u muškaraca nisu bile predmetom našeg istraživanja, no prema švedskim podatcima relativno su rijetke (233).

Recentna švicarska opservacijska studija uspoređivala je propisivanje antibiotika za mokraćne infekcije s ESAC indikatorima kvalitete (235). Tijekom jedne godine (2017. – 2018.) praćene su 163 obiteljske prakse s 1352 pacijenta. Antibiotik je uzimalo 98,1 % pacijenata, dok je u 7,6 % slučajeva izostavljen. Najzastupljeniji su bili fosfomicin (44,7 %), sulfametoksazol-trimetoprim (25,8 %) te nitrofurantoin (14,5 %). Budući da su sva tri lijeka lijekovi prvog izbora u smjernicama, stupanj usklađenosti propisivanja (84,7 %) bio je vrlo visok. Prema ESAC indikatorima, raspon propisivanja bilo kojeg antibiotika za sustavnu primjenu u toj indikaciji iznosio je 92,7 %, preporučenog antibiotika 84,7 % te fluorokinolona (indikator „c“) 13,8 %. Kvaliteta je propisivanja bila, dakle, u skladu s dvama indikatorima, ali nezadovoljavajuća s obzirom na prekomjernu potrošnju fluorokinolona jer je raspon premašio 5 %. Visoke stope potrošnje fluorokinolona često se bilježe u radovima s početka 2000-ih godina. Studija Nabera i sur. (236) pokazala je u to vrijeme gotovo apsolutnu dominaciju te skupine lijekova u antimikrobnoj potrošnji u 13 zemalja – 12 europskih i Kanade. Zastupljenost fluorokinolona u nekompliciranim infekcijama donjih mokraćnih putova iznosila je u Italiji 65 % recepata, u

Španjolskoj 72 %, Portugalu 61 %, Francuskoj 57 %, Švicarskoj 64 %, Belgiji 63 % i Austriji 40 %. U sjevernoj Europi potrošnja je bila gotovo dvostruko manja: u Njemačkoj 30 %, Nizozemskoj 28 %, V. Britaniji 7 %, Finskoj 12 % te Kanadi 33 %. Ostatak se potrošnje odnosio na sulfametoksazol-trimetoprim i cefalosporine, s nešto većim udjelom fosfomicina u pojedinim zemljama (u Italiji 18 %, u Francuskoj 16 %, u ostalim zemljama znatno manje). Nitrofurantoin je tada propisivan u vrlo malim količinama, između 2 % i 10 %, osim u Nizozemskoj gdje je raspon 27 %, u Kanadi 21 % i u Finskoj 18 % (236). Desetljeće i pol kasnije stručne preporuke i obrasci propisivanja pokazuju sasvim drugačiju sliku. Gotovo posvuda smjernice ograničavaju lijekove prve linije na tri, odnosno četiri antibiotika (u skandinavskim je zemljama i pivmecilinam u toj indikaciji), dok su fluorokinoloni sada lijekovi druge linije (103, 237-238).

Prospektivna opservacijska studija o liječenju akutnog nekompliciranog cistitisa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti Butlera i sur. usporedila je zastupljenost najčešćih antibiotika u četirima europskim regijama (239). U Walesu je najčešći antibiotik bio trimetoprim (76,5 %), u Španjolskoj fosfomicin (75,9 %), u Nizozemskoj nitrofurantoin 79,7 %, a u Engleskoj nitrofurantoin (48,7 %) i trimetoprim (46,1 %). Jedino je u Španjolskoj zabilježena veća zastupljenost amoksicilin-klavulanske kiseline (9,7 %) i ciprofloksacina (9,2 %), što upućuje na velike promjene u modelu propisivanja koje su nastupile u relativno kratkom vremenu (239). Skandinavske zemlje prednjače u racionalnoj primjeni svih antibiotika općenito, a tako i za mokraćne infekcije. Kornfalt-Isenberg i sur. u presječnoj su studiji o potrošnji antibiotika u empirijskoj terapiji akutnih cistitisa pokazali vrlo visoku razinu pridržavanja smjernica, gotovo bez premca u novijoj literaturi (233). Na uzorku od 324 pacijentice, njih 78/324 ili 24,1 % nisu primile antibiotik, a ostale (239/324 ili 73,8 %) su liječene uglavnom antibioticima prve linije: pivmecilinamom (132 ili 55,23 %) i nitrofurantoinom (92 ili 38,5 %). Ciprofloksacin je uzimalo samo pet pacijentica (2,1 %). U Finskoj su, prema Rautakorpi i sur., antibiotici prve linije bili zastupljeni sa 66 – 78 % (240).

Problematika odabira antibiotika druge linije u liječenju nekompliciranih infekcija zaokuplja pozornost istraživača već dulje vrijeme. Hummers-Pradier i sur. prije više od dvadeset godina u istraživanju varijabilnosti antimikrobne terapije u Nizozemskoj, Norveškoj, Švedskoj i Njemačkoj utvrdili su da su razlozi te pojave već tada bili nejasni, ali vrlo važni u smislu negativnih trendova potrošnje antibiotika i rezistencije te istodobno i vrlo podložni za korektivne mjere putem edukacijskih intervencija (241).

6.5 Povezanost propisivanja antibiotika sa završenom specijalizacijom iz obiteljske medicine i duljinom radnog staža

Propisivanje antibiotika za mokraćne infekcije odvija se prema istim bihevioralnim obrascima kao i određivanje terapije za druge bolesti ili stanja. Prema konceptu donošenja terapijskih odluka koji je razradila Denig na Sveučilištu u Groningenu, Nizozemska, početkom 1990-ih (242), proces se donošenja odluke o farmakološkoj terapiji općenito odvija u dvjema fazama. U prvoj se generira ograničen izbor raspoloživih lijekova ili nefarmakoloških mjera („evocirani set"), u drugoj se odabire lijek koji bi trebao postići terapijski uspjeh s najvećom vjerojatnošću. Terapijska opcija koja je nepoznata propisivaču ili je izvan kruga usvojenog ili tradicionalnog (uobičajenog u njegovu neposrednom okruženju) obrasca neće biti uključena u njegov evocirani set, odnosno preferencijske terapijske mogućnosti.

U preglednom članku Vasquez-Lopez i sur. detaljno su, iz tada dostupne literature (2012.), izdvojeni čimbenici neracionalne primjene svih antibiotika općenito, podijeljeni u četiri skupine: socio-demografski čimbenici liječnika, pacijenata, čimbenici organizacije zdravstvenog sustava i farmaceutske industrije (243). Od 785 članaka u Pubmedu te 1215 u biomedicinskoj bazi EMBASE (engl. *Excerpta Medica Database),* odabrano je tek 46 članaka za detaljnu analizu. Čimbenici koji se odnose na liječnike uključivali su dob, spol, specijalizaciju, godine radnog staža i stalnu medicinsku edukaciju. Medicinska je specijalizacija analizirana u 15/46 članaka te je u devet pronađena izravna povezanost s usklađenošću antimikrobne terapije s obzirom na optimalnu praksu (smjernice). Pozitivna je povezanost bila definirana povećanjem suboptimalnog propisivanja u prisutnosti određenog čimbenika, među ostalim i medicinske specijalizacije. Inverzna povezanost označavala je manji stupanj suboptimalnog propisivanja uz specijalizaciju. Važnost specijalizacije u propisivanju varirala je ovisno o vrsti studije, no nešto veći utjecaj na neracionalno propisivanje primijećen je kod obiteljskih liječnika koji su skrbili o pedijatrijskoj populaciji u liječenju otitisa ili respiratornih infekcija (243). Jedna je studija pokazala izravnu povezanost neracionalnog propisivanja i medicinske specijalizacije u liječenju infekcija gornjih dišnih putova i bronhitisa (244). Usporedbom obiteljskih liječnika i pedijatara, pedijatri su (nakon ispitivanja bivarijantnom analizom) bili manje skloni primjeni antibiotika kod pacijenata s infekcijama gornjih dišnih putova (37,8 % u odnosu na 47,4 %, $P < 0,05$) (282). Drugih pet studija nisu pokazale niti najmanju povezanost vrste specijalizacije i racionalnog propisivanja, te posebno ni jedna nije pokazala inverznu povezanost, tj. da specijalizacija smanjuje opseg neracionalnog propisivanja (243). Povezanost duljine radnog staža i neracionalnog propisivanja bila je

predmetom proučavanja u 14/46 studija, od čega je u devet opažena izravna veza (veća duljina radnog staža povećava neracionalnost), u jednoj inverzna, a u četirima nije bilo povezanosti. Sedam je studija proučavalo utjecaj spola liječnika na neracionalno liječenje te je u dvjema studijama primijećena pozitivna povezanost, a u pet neutralna (243).

Povezanost završene specijalizacije obiteljske medicine i duljine radnog staža s ukupnom potrošnjom antibiotika za mokraćne infekcije analizirana je u našem istraživanju Mann-Whitneyjevim U testom. Liječnici su podijeljeni prema duljini radnog staža u dvije skupine: s manje od 15 i 15 i više godina radnog staža. Statistički značajna povezanost između duljine rada i stopa potrošnje (broja recepata na 100 pacijenata) nije postignuta (P = 0,51), što znači da radno iskustvo nije čimbenik na koji se može računati pri planiranju intervencija u cilju racionalizacije antimikrobne potrošnje. „Iskusniji" liječnici, s 15 – 30 godina radnog staža, imali su potrošnju antibiotika koja se nije značajnije razlikovala od liječnika s manje iskustva u obiteljskoj praksi. Taj zaključak treba uzeti s oprezom jer u istraživanju nisu bilježeni podatci o stvarnom broju posjeta svakog liječnika, pa tako nije poznat broj pacijenata kojima nije propisan ili je odgođen antibiotik. Rezultati Mann-Whitneyjeva U testa između antimikrobne potrošnje i specijalizacije također nisu dosegnuli prag statističke značajnosti (P = 0,51). Ti su podatci sukladni zaključcima studije Vasquez-Lopeza i sur. o neznatnom utjecaju završene specijalizacije na opseg potrošnje antibiotika (243). Iz navedenog proizlazi da je vjerojatno stalna medicinska edukacija, kao najznačajniji pojedinačan čimbenik, utjecala na mijenjanje obrasca propisivanja, neovisno o završenoj specijalizaciji ili duljini radnog staža.

Odsustnost statističke povezanosti završene specijalizacije obiteljske medicine i potrošnje promatranih skupina antibiotika odnosi se kako za nekomplicirani cistitis u cjelini tako i za antibiotike prve linije i fluorokinolone. Specijalizacija obiteljske medicine, dakle, nije dovoljna ni za postizanje značajnijih razlika u smanjenju opsega propisivanja ali ni za promjene u udjelima podskupina (antibiotika prve linije, fluorokinolona) u terapiji tih infekcija. Iz navedenog se može pretpostaviti da je za racionalizaciju propisivanja antimikrobnih lijekova također vrlo značajna i izgradnja pravilnog „evociranog seta" prema Denig i sur. (242), tijekom dodiplomske i poslijediplomske edukacije, uz, naravno i kontinuiranu edukaciju (kao oblik usavršavanja uz praksu tijekom cjelokupne profesionalne karijere), međutim uzorak liječnika premalen je za bilo kakvu statističku verifikaciju.

6.6 Propisivanje antibiotika prve linije u terapiji mokraćnih infekcija

Obiteljski su liječnici nakon edukacije povećali propisivanje nitrofurantoina za 33,3 % (od 477 recepata prije edukacije na 636 recepata poslije, te time pokazali da su usvojili ključne poruke edukacijskog članka i učvrstili stavove o terapijskoj važnosti tog lijeka. Jedan od glavnih motiva za započinjanje istraživanja, kao i jedan od najvažnijih ciljeva edukacije bila je promjena stavova obiteljskih liječnika o propisivanju nitrofurantoina. Taj lijek se odlikuje jedinstvenim osobinama: pouzdano je učinkovit (u ispravnom doziranju) kako prema osjetljivim tako i prema višestruko rezistentnim bakterijama (rezistentnim prema beta-laktamina, fluorokinolonima i sulfametoksazol-trimetoprimu), uz istovremeno nizak potencijal ka stvaranju rezistencije.

U Hrvatskoj je lijek prve linije, prema ISKRA-inim smjernicama, za dijagnozu i terapiju mokraćnih infekcija i u prvom izdanju iz 2007. (144) i u nadopunama iz 2014. (145), međutim preporuke o doziranju nisu optimalne. Činjenica da je stavljen u obama izdanjima ISKRA-inih smjernica znači da je njegov terapijski potencijal uočen u Hrvatskoj relativno rano i da su naše smjernice u osnovnim crtama odražavale stručne stavove u međunarodnim smjernicama i literaturi. Trajanje terapije najkraće sedam dana, dugotrajna i pouzdana učinkovitost te nizak toksični potencijal ispravno su navedeni, ali ne i preporuka o doziranju. U prvom je izdanju navedeno 2 – 3 x 100 mg, u drugom 2 x 100 mg. Budući da je u Hrvatskoj registriran samo makrokristalinični oblik (komercijalnog naziva Ninur), za koji je predviđeno doziranje isključivo svakih šest sati, u smjernicama je naveden prevelik dozni interval.

Osim trostrukog mehanizma učinka i eradikacije višestruko rezistentnih sojeva *E. coli*, odlikuje se i znatno jačim *in vivo* učinkom u odnosu na *in vitro* pokazatelje (245). Određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) i krivulja doza-učinka provodilo se uglavnom (u ranim studijama) na Muellller-Hintonovoj podlozi. Izmjerene vrijednosti dobivene tom metodom potrebno je uzeti s dozom opreza zato što se mikrookoliš mokraćnog mjehura (sastav urina) znatno razlikuje od Mueller-Hintonove podloge. MIK pojedinih bakterija na toj podlozi vrlo je često ili znatno veći ili znatno manji nego u urinu, što se pokazalo i pri testiranju drugih antibiotika s dobro dokumentiranom farmakokinetikom (trimetoprim-sulfametoksazol, ampicilin, ciprofloksacin, fosfomicin) (245). Usporedbom koncentracije pri kojoj se postiže polovica maksimalnog učinka (EC50, engl. *half maximal effective concentration*) i bakteriostatske koncentracije između Mueller-Hintonova medija i urina zabilježene su znatno veće vrijednosti u mediju u usporedbi s urinom. Iz toga se može zaključiti da je učinak tog lijeka prema osjetljivim bakterijama znatno veći u prirodnom mikrookolišu mokraćnog mjehura

nego *in vitro*, odnosno da je učinkovitiji u eradikaciji nego što pokazuju testovi osjetljivosti. U pokusima doze i učinka pri različitim koncentracijama lijeka Fransen i sur. ispitivali su učinak nitrofurantoina na ESBL pozitivne sojeve nekoliko gram-negativnih vrsta (245). Baktericidni učinak zabilježen je pri ≥ 2 x MIK za *Enterobacter cloacae* nakon 4 – 8 sati, za *Klebsiella pneumoniae* nakon 8 – 10 sati i za *E. coli* nakon 12 – 16 sati. Lijek je djelovao na sve tri bakterije, ali se uzorak doza-učinak znatno razlikovao: protiv *Enterobacter cloacae* učinak je bio ovisan o dozi, a protiv *E. coli* o vremenu. Baktericidni učinak nastupao je, dakle, u različitim vremenima ekspozicije i pri različitim koncentracijama. Povećanje koncentracije lijeka u urinu eradicirat će *Enterobacter cloacae*, ali ne i *E. coli*. Obrnuto, održavanje koncentracije iznad MIK-a češćim uzimanjem (svakih šest sati!) značajnije je za eradikaciju *E. coli* nego za ostale vrste. Razmak među dozama trebao bi biti takav da se postiže koncentracija urina na razini ≥ 2 x MIK (odnosno 64 mg/l) tijekom četiri sata ili dulje za *Enterobacter cloacae*, osam sati za *K. pneumoniae* i 12 sati za *E. coli*. Doziranjem 100 mg svakih osam sati postizane su koncentracije u urinu ispod 16 mg/l, dok je doziranje 100 mg svakih šest sati podizalo koncentraciju redovito iznad 16 mg/l. Na temelju tih podataka može se zaključiti da *K. pneumoniae* i *E. coli* (uključujući i višestruko rezistentne sojeve) u pravilu zahtijevaju kraće intervale primjene (245). U standardnim terapijskim dozama (50 – 100 mg, 4 x dnevno) nitrofurantoin je baktericidan, a optimalna duljina je terapije sedam dana, no u nekim se smjernicama navodi i pet dana (ali uz dozu svakih šest sati 100 mg). Terapija kraća od sedam dana općenito nije dovoljna za eradikaciju uzročnika (246).

Učestalost ESBL producirajućih sojeva *E. coli* u porastu je u svim dijelovima Europe: u zemljama sjeverne i istočne Europe iznosila je 8,7 % (2015. – 2017.) te 4,7 % (2019.) (247), a prema podatcima iz studije Allocati i sur. (248) kretala se u 2013. godini od 0,8 % (Estonija) do 10,1 % (Bugarska), 10,8 % (Grčka), 12,9 % (Slovačka), 18,2 % (Cipar), pa sve do 27 % (Turska). Rezistencija na ciprofloksacin *E. coli* (a i drugih enterobakterija) vrlo je često udružena s ESBL rezistencijom na beta-laktame i sulfametoksazol-trimetoprim (249-250). Nizak potencijal nitrofurantoina u stvaranju rezistencije omogućuje njegovu podjednako učinkovitu primjenu i u izvanbolničkim i u bolničkim infekcijama te podjednako u djece, odraslih, starijih osoba, trudnica (u prva tri tromjesečja) i u (u novijim smjernicama) muškaraca bez dodatnih rizičnih čimbenika (251-252), u gram-pozitivnih i gram-negativnih sojeva te s podjednakom učinkovitošću i u osjetljivih i višestruko rezistentnih gram-pozitivnih ili gram-negativnih uzročnika (125, 202, 253). Zbog tih svojstava, Cunha ga smatra idealnim antibiotikom, odnosno idealnim za liječenje infekcija u različitim kliničkim kontekstima i uz

uvjet da nisu uzrokovane mikroorganizmima na koje nema učinka (*Proteus spp*., *Serratia marcescens, P. aeruginosa*) (202).

Primjena nitrofurantoina u pacijentica s akutnim cistitisima i kroničnim zatajenjem bubrega nije rezultirala povećanim stopama terapijskog neuspjeha unatoč redukciji doze i povećanju doznog intervala te prisutnom komorbiditetu. Geerts i sur. u prospektivnoj su kohortnoj studiji uspoređivali učinkovitost nitrofurantoina i trimetoprima. Kohorta od 21 317 pacijentica starijih od 18 godina, s akutnim nekompliciranim cistitisom, liječenih nitrofurantoinom i 7926 pacijentica liječenih trimetoprimom praćena je pet godina (2005. – 2010.) na temelju medicinskih zapisa iz baze podataka izvanbolničkih pacijenata (254). Glavna mjera ishoda bila je neučinkovitost nitrofurantoina, definirana kao početak uzimanja drugog antibiotika unutar mjesec dana od prve primjene tog lijeka. Dodatno su bilježene i teže nuspojave s posljedičnom hospitalizacijom unutar 90 dana. Kohorta na trimetoprimu služila je kao kontrola radi potvrde da su se pronađene povezanosti odnosile samo na nitrofurantoin. Incidencija terapijskih neuspjeha iznosila je 5,4 na 1000 pacijenata/dnevno, s tim da kronično zatajenje bubrega umjerenog stupnja (30 – 50 ml/min/1,73 m^2) nije utjecalo na neuspjehe – omjer rizika (HR, engl. *hazard ratio*) 1,1, 95 % CI 0,74 – 1,51). Ukupna incidencija nuspojava iznosila je 0,02/pacijenata/dnevno. U pacijenata s težim stupnjem bubrežne insuficijencije (< 50 ml/min/1,73 m^2) bio je značajno veći rizik pulmonalne toksičnosti (HR 4,1, 95 % CI 1,31 – 13,09) (254).

Slično koncipirana studija Ahmeda i sur. ocjenjivala je rizik nastanka nuspojava pri empirijskoj primjeni nitrofurantoina u pacijenata starijih od 65 godina povezanih s funkcijom bubrega (255). Iz baze podataka u primarnoj zdravstvenoj zaštiti izdvojeno je 123 607 medicinskih zapisa osoba starijih od 65 godina s mokraćnim infekcijama (od ukupno 795 484) u razdoblju 2010. do 2016. Mjere su ishoda bile ponovni posjet liječniku 14 dana nakon uzimanja nitrofurantoina te propisivanje drugog lijeka (kao indikator neučinkovitosti), hospitalizacija zbog komplikacija mokraćne infekcije ili sepse, akutno oštećenje bubrega te smrtni ishod unutar 28 dana. Propisivanje trimetoprima u istom razdoblju poslužilo je kao kontrola. U usporedbi s trimetoprimom, nitrofurantoin je bio udružen s nižim rizikom hospitalizacije zbog akutnog oštećenja bubrega u pacijenata s glomerulanom filtracijom (eGFR) 45 – 49 ml/min (OR 0,62, 95 % CI 0,40 – 0,94, P = 0,025) te OR 0,45, 95 % CI 0,25 – 0,81, P = 0,008, u pacijenata s eGFR manjom od 30 ml/min (255). Nitrofurantoin nije bio povezan s povećanim rizikom ni za jednu ozbiljnu nuspojavu. Stariji pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom općenito imaju veći rizik hospitalizacije i smrti povezane s mokraćnim infekcijama, no nitrofurantoin nije, u

ovoj studiji, povećavao rizik ozbiljnih nuspojava u pacijenata s eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 te su autori zaključili da se može šire primjenjivati u toj populaciji (255).

Toksični učinci nitrofurantoina najozbiljnije se odražavaju na plućima. Plućna se toksičnost očituje akutnim, subakutnim i kroničnim plućnim reakcijama. Simptomi se ne razlikuju od drugih plućnih bolesti: nagli nastup zimice, tresavica, kašalj, bolovi u mišićima i dispneja. Kod kronične toksičnosti dominiraju dispneja i suhi nadražajni kašalj. Učestalost svih plućnih reakcija procjenjuje se na 0,001 % izdanih recepata za nitrofurantoin. Svi su oblici plućne toksičnosti reverzibilni i povlače se prestankom uzimanja lijeka (256). Jetrene su nuspojave kolestatska žutica, hepatitis i nekroza jetre. Najvažnije su kontraindikacije za primjenu akutni pijelonefritis (jer ne postiže terapijske koncentracije u gornjem mokraćnom traktu), teži stupanj bubrežne insuficijencije i primjena u trećem tromjesečju trudnoće, između 38. i 42. tjedna, kao i u novorođenčadi do mjesec dana. U trudnica i novorođenčadi izbjegava se zbog opasnosti nastanka hemolitičke anemije uzrokovane nezrelošću eritrocitnih enzima, posebno glutationa (257).

Liječnici obiteljske medicine u našem istraživanju već su otprije poznavali terapijski potencijal tog antibiotika, što potvrđuje podatak od 477/1717 recepata prije intervencije ili 27,8 % svih lijekova za nekompliciranu cistitis žena generativne dobi. Nakon dodatnih informacija iz edukacijskog članka i prikaza slučajeva povećali su njegovu primjenu za 33,3 %. Sveukupno su propisana 1293 recepta tog lijeka. Medijan stope potrošnje svih liječnika u uzorku porastao je s 0,68/100 na 0,83/100, što je znatno utjecalo i na povećanje ukupne potrošnje nakon edukacije (s 2,32/100 na 2,49/100). Porast upotrebe tog lijeka prema svim pokazateljima (stopama potrošnje i rezultatima testiranja hipoteze), a uz istodobno znatno manju upotrebu fosfomicina i gotovo nezamjetnu promjenu sulfametoksazol-trimetoprima poslije intervencije, ukazuje na značajnu promjenu stavova liječnika u smislu povećanja sigurnosti u njegovu učinkovitost i neškodljivost. Za očekivati je nastavak tog pozitivnog trenda u budućnosti. Wilcoxonov test ranga i predznaka pokazao je, nakon analiziranja razlika u stopama potrošnje na 100 pacijenata svakog liječnika prije i poslije intervencije, vrlo visoku razinu statističke značajnosti ($P < 0,001$, tablica 5.9.). Edukacijski članak je time postigao jedan od najznačajnijih ciljeva: povećanu upotrebu lijeka s dokazanom učinkovitošću u infekcijama uzrokovanim kako osjetljivim tako i rezistentnim uzročnicima.

Potrošnja je fosfomicina porasla nakon edukacije za 10,7 %, međutim taj se lijek prije edukacije koristio gotovo dvostruko manje nego nitrofurantoin (215 recepata fosfomicina u odnosu na

477 nitrofurantoina), dok je nakon edukacije taj nesrazmjer čak i povećan (636 recepata nitrofurantoina u odnosu na 238 fosfomicina). Budući da se fosfomicin primjenjuje znatno jednostavnije od nitrofurantoina (jednokratno doziranje u usporedbi s primjenom svakih šest sati tijekom sedam dana), uzroci manje zastupljenosti fosfomicina u odnosu na nitrofurantoin nisu dovoljno jasni. Novija istraživanja pak upućuju na mogućnost slabije učinkovitosti fosfomicina u nekompliciranih mokraćnih infekcija (258). Iz rezultata ovog istraživanja nije se mogao donijeti taj zaključak jer nije bilo predviđeno praćenje učinkovitosti terapije.

U SAD-u ga je odobrila FDA za liječenje nekompliciranih infekcija uzrokovanih *E. coli* i *E. faecalis* kao i kompliciranih cistitisa bez bakterijemije. Kontraindiciran je kod sumnje na pijelonefritis ili perinefritički apsces. Sustavan pregled publikacija između 1987. i 1999. potvrdio je podjednaku kliničku i mikrobiološku učinkovitost fosfomicina u usporedbi s komparatorima (kinoloni, trimetoprim, beta-laktami, nitrofurantoin) u žena s nekompliciranim cistitisom (151). U nekoliko studija s uključivanjem muških pacijenata i djece fosfomicin je pokazao ponovno podjednaku učinkovitost s komparatorima. U većini antimikrobnih smjernica, pa tako i u ISKRA-inim smjernicama, u nadopunjenom izdanju iz 2014. taj je lijek prvi izbor za nekomplicirani cistitis odraslih žena zbog izvrsne učinkovitosti prema osjetljivim i ESBL rezistentnim sojevima *E. coli* te relativno niskog potencijala stvaranja rezistencije (kolateralnoj šteti) (144).

Premda je jednokratno doziranje za nekomplicirane cistitise prema osjetljivim uzročnicima potvrđeno u brojnim studijama kao učinkovito i komparabilno s drugim standardnim lijekovima, kod kompliciranih infekcija i infekcija uzrokovanih višestruko rezistentnim bakterijama ipak je nedovoljno. U tim se slučajevima preporučuju tri doze svaki drugi ili treći dan tijekom devet dana (155-156). Učinkovitost prema *P. aeruginosa* i *K. pneumoniae* manja je u odnosu na ostale uropatogene. Prema *E. coli*, kao još uvijek najčešćem uzročniku – neovisno o tome je li riječ o osjetljivim ili višestruko rezistentnim sojevima – ima vrlo dobar antibakterijski učinak, ali je i ovdje potreban oprez jer prečesta primjena može inducirati rezistenciju. To pravilo vrijedi za sve antibiotike.

Učestala upotreba fosfomicina vodi porastu rezistencije. Studija Oteo i sur. provedena u Španjolskoj zabilježila je porast infekcija uzrokovanih ESBL producirajućim sojevima *E. coli* u devet bolnica između 2005. i 2009. te porast rezistencije na fosfomicin s 4,4 % na 11,4 % (259).

Potrošnja se kombinacije sulfametoksazola i trimetoprima nakon edukacije najmanje izmijenila – sa 145 na 141 recept. Medijan potrošnje svih liječnika porastao je s 0,18/100 pacijenata na 0,19/100. Prema nacionalnom projektu praćenja rezistencije (69), udio se neosjetljivih sojeva u rasponu od dvaju desetljeća (do 2018.) kretao najviše do 27 %. S obzirom na taj podatak, sufametoksazol-trimetoprim i dalje se koristi u relativno velikom broju slučajeva: udio u antibioticima prve linije iznosio je 17,3 % (145/837) prije edukacije te 13,9 % poslije edukacije (141/1015). U većini je zemalja zapadne Europe među antibioticima prve linije trimetoprim, bez sulfonamidskog dijela, dok je u našoj zemlji na tržištu prisutan samo kombinirani pripravak sulfametoksazol-trimetoprim. Zanimljivo je da je trimetoprim kao monokomponentni pripravak bio u upotrebi u Hrvatskoj do 1999., a nakon toga jedna ga je od vodećih farmaceutskih tvrtki prestala proizvoditi, vjerojatno zbog neisplativosti.

Visok udio beta-laktama kod nekompliciranih i kompliciranih infekcija u ovom istraživanju (548 recepata prije edukacije, 539 poslije edukacije) nastao je dijelom zbog preporuke o amoksicilin-klavulanskoj kiselini kao lijeku prvog izbora za komplicirane infekcije donjih mokraćnih putova i pijelonefritis, u prvom i nadopunjenom izdanju ISKRA-inih smjernica (144-145), a dijelom zbog propisivanja na temelju ustaljene prakse. U ISKRA-inim smjernicama amoksicilin-klavulanska kiselina alternativa je antibioticima prve linije (nitrofurantoin, cefaleksin, norfloksacin) kod nekompliciranog cistitisa. Alternativa su amoksicilin-klavulanskoj kiselini kod kompliciranog cistitisa i pijelonefritisa cefalosporini druge i treće generacije, s izuzetkom infekcija mokraćnog sustava u muškaraca. Sulfametoksazol-trimetoprim preporučuje se jedino kao alternativan lijek kod bakterijskog prostatitisa ako je poznata osjetljivost uzročnika, i to u trajanju četiri tjedna (144). U novijem izdanju smjernica (2014.) uvedene su promjene samo u preporukama za nekomplicirani cistitis: u prvu su liniju naznačeni nitrofurantoin i fosfomicin, a alternativni su: amoksicilin-klavulanska kiselina, cefaleksin, cefuroksim, cefiksim i norfloksacin, dakle četiri predstavnika beta-laktama (145). Za komplicirane infekcije, pijelonefritis, infekcije u muškaraca i trudnica preporuke se, u pogledu upotrebe beta-laktama, nisu bitno promijenile. Amoksicilin-klavulanska kiselina zauzima bitno mjesto u smjernicama ili kao lijek prve linije u kompliciranim ili kao alternativni u nekompliciranim infekcijama pa zbog toga ne iznenađuje njegovo istaknuto mjesto kao i drugih predstavnika beta-laktama u propisivačkoj praksi liječnika u uzorku.

Potrošnja se fluorokinolona neznatno se smanjila poslije intervencije unatoč višekratnom isticanju njihove uloge kao potentnih induktora rezistencije u preglednom članku kao i preporuka o izbjegavanju njihove primjene kod nekompliciranog cistitisa u gotovo svim

domaćim i inozemnim smjernicama. Smanjenje njihove upotrebe bilo je relativno skromno – s 332 na 310 recepata, ili 6,6 %. Medijan potrošnje u uzorku smanjio se s 0,45/100 na 0,36/100 pacijenata. Obrazac propisivanja te skupine antibiotika nije u skladu sa smjernicama, pa prema tomu ni s indikatorima kvalitete. Problem smanjivanja potrošnje fluorokinolona mnogo je složeniji od povećanja potrošnje lijekova prve linije jer se rizici komplikacija pri izvođenju bolničkih procedura ocjenjuju posve drugim kriterijima u odnosu na rizične čimbenike u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U pripremi uroloških instrumentalnih zahvata, prijeoperacijskoj pripremi te liječenju lakših oblika hospitalnih uroloških infekcija, fluorokinolonski antibiotici i danas imaju bitnu ulogu unatoč visokim razinama rezistencije.

Prije intervencije izdano je 332 recepta, od čega 269 za norfloksacin i 63 za ciprofloksacin. Poslije intervencije, od 310 recepata, 273 se odnosilo na norfloksacin, 37 na ciprofloksacin. Udio ciprofloksacina u ukupnom propisivanju fluorokinolona iznosio je 23 % prije intervencije i 13 % poslije. Budući da se ciprofloksacin mogao propisivati, prema odredbi u osnovnoj listi lijekova HZZO-a (227), samo po preporuci bolničkog specijalista, može se zaključiti da se dio antibiotika u toj indikaciji propisivao ne na temelju samostalnih klinički odluka obiteljskih liječnika, već na temelju obveze provođenja preporuka drugih specijalista.

Restriktivno propisivanje ciprofloksacina uvedeno je u osnovnu listu lijekova radi očuvanja njegove učinkovitosti i kolateralne štete, dok je propisivanje norfloksacina bez restrikcija. Nejasno je zašto i dalje postoji ta kontroverzna odredba jer svi fluorokinoloni kao skupina imaju podjednak potencijal induciranja rezistencije, a dijele i mehanizme ukrižene rezistencije (260-261). Prema podacima HALMEDA-a, u 2014. godini oba su fluorokinolona, norfloksacin i ciprofloksacin, bila zastupljena na godišnjoj razini s 1,47 DDD/1000 stanovnika/dnevno, odnosno gotovo dvostruko više od sulfametoksazol-trimetoprima (0,71 DDD/1000 stanovnika/dnevno) ili nitrofurantoina (0,80 DDD/1000 stanovnika/dnevno) (70). Godišnja potrošnja ciprofloksacina od 2005. do 2014. rasla je po stopi od 14 % unatoč restriktivnom režimu propisivanja. U 2014. godini potrošnja je norfloksacina (kao alternativnog antibiotika kod nekompliciranog cistitisa, prema ISKRA-inim smjernicama) s 0,86 DDD/1000 stanovnika/dnevno premašivala nitrofurantoin (kao lijek prve linije), propisivan po stopi 0,80 DDD/1000 stanovnika/dnevno (70). Norfloksacin, osim kolateralne štete pojačanim selekcijskim pritiskom na intestinalnu floru, ima i slabiju učinkovitost u odnosu na ostale kinolone (262), te je zbog toga njegova prevelika potrošnja u našem istraživanju (269 recepata prije edukacije i 273 poslije) neracionalna s više aspekata.

Fluorokinoloni su, iako srodni prema kemijskoj strukturi, u farmakološkom smislu relativno heterogena skupina. Mogu se klasificirati prema više kriterija: strukturi, antibakterijskom spektru, farmakokinetici, indikacijama, podnošljivosti i sl., no u praksi su antibakterijski spektar i farmakokinetika glavne odrednice koje utječu na učinkovitost. U slučajevima kada trebamo izabrati jedan od nekoliko sličnih, dodatni su kriteriji podnošljivost, doziranje i trajanje terapije te cijena. Naber je (2001.) u preglednom radu analizirao farmakokinetičke osobine i antimikrobnu potentnost pojedinih fluorokinolona te pokazao velike razlike među predstavnicima koje mogu bitno utjecati na terapijski uspjeh (263). Usporedbom srednjih urinarnih koncentracija 500 mg ciprofloksacina, 400 mg enoksacina i 400 mg norfloksacina, enoksacin je postizao najveće koncentracije, ciprofloksacin nešto manje, a norfloksacin najniže. Kombinacijom farmakokinetičkih parametara i antibakterijske aktivnosti (mjereno minimalnim inhibitornim koncentracijama), izvedena je mjerna jedinica urinarni baktericidni titar (UBT), pogodna za objektivnu procjenu antibakterijskog učinka među predstavnicima te skupine. Urinarni baktericidni titri za osjetljive sojeve *E. coli*, *P. aeruginosa* i *E. faecalis* znatno se razlikuju među trima fluorokinolonima: ciprofloksacin ima dvostruko veće titre od enoksacina, enoksacin dvostruko veće od norfloksacina. To znači da je za postizanje podjednakog antibakterijskog učinka prema osjetljivim sojevima jedna doza ciprofloksacina ekvivalentna dvostrukoj dozi enoksacina, odnosno četverostrukoj dozi norfloksacina. Ciprofloksacin je, zbog svoje potentnosti, dovoljan za eradikaciju osjetljivih sojeva *E. coli* kod nekompliciranog cistitisa već u dozi od 2 x 100 mg, dok je optimalna doza enoksacina 2 x 200 mg, a norfloksacina 2 x 400 mg. Budući da je za liječenje kompliciranih mokraćnih infekcija uzrokovanih *P. aeruginosa* potrebna minimalna doza ciprofloksacina od 2 x 500 mg, enoksacin i norfloksacin su nedostatno učinkoviti jer ne mogu postići ekvivalentne koncentracije u urinu (263). Iz Naberove studije proizlazi da je njegova učinkovitost u empirijskoj terapiji mokraćnih infekcija u primarnoj zdravstvenoj zaštiti znatno manja u usporedbi s ciprofloksacinom, posebno u slučajevima infekcija uzrokovanih rezistentnim uzročnicima. Zbog toga ga većina inozemnih smjernica ne navodi u svojim preporukama.

U našem je istraživanju taj lijek bio zastupljen u velikoj mjeri jer ga je tijekom osam mjeseci prije i poslije intervencije primao gotovo svaki šesti pacijent. Buduće bi smjernice trebale svakako razriješiti dvojbe oko njegova mjesta i uloge u suvremenoj empirijskoj terapiji. Osim na kolateralnu štetu, u novije se vrijeme upozorava i na druge štetne učinke. FDA je 2016. izdala sigurnosno upozorenje o rizicima tendinitisa, periferne neuropatije i nuspojava središnjeg živčanog sustava zbog čega je potreban dodatan oprez pri njihovoj primjeni (264).

6.7 Analiza odgovora na upitnik o razumijevanju edukacije

Svi liječnici imali su iznad 50 % točnih odgovora, te time potvrdili razumijevanje glavnih poruka edukacije. Ako promatramo ukupan broj liječnika koji su točno odgovorili na svako od pitanja, u analizi odgovora jasnije se uočava razlika u razumijevanju pojedinih specifičnih problema. U sedam od 10 pitanja većina je liječnika (35/42 ili 80 %) točno odgovarala, te time pokazala visoki stupanj razumijevanja različitih aspekata ove problematike: dijagnostike, liječenja i postupanja u složenim kliničkim situacijama. Liječnici su pokazali da imaju podjednake stavove o većini praktičnih pitanja: o dijagnostičkim kriterijima za mokraćne infekcije (pitanje br. 2), o kolateralnoj šteti koju stvaraju antibiotici s visokim potencijalom za rezistenciju (pitanje br. 3), a posebno o značaju nitrofurantoina u suvremenoj empirijskoj terapiji tih infekcija (pitanja 6 i 7). Pomalo iznenađuje podatak o najviše netočnih odgovora na pitanje o odgodi propisivanja antibiotika (prvo pitanje), pri čemu je tek nešto više od polovine (26/42, 62 %) odabralo iskaz kako se antibiotik može odgoditi zbog tendencije nekompliciranih cistitisa ka spontanom izlječenju, i time pokazala ispravnost stavova u jednom od ključnih aspekata antimikrobne terapije općenito. Odabir točnog odgovora na ovo pitanje podrazumijevao je šire i detaljnije poznavanje suvremenog pristupa terapiji mokraćnih infekcija, što je vjerojatno bio jedan od razloga za tako velik udio pogrešnih odgovora. Za točnost je odgovora trebalo pročitati cijeli pregledni članak, i teorijski dio i prikaz slučajeva, u kojima je u sedam od 17 slučajeva prikazana klinička situacija pri kojoj se sa sigurnošću moglo odlučiti o odgađanju primjene antibiotika. Osim prvog pitanja, i pitanja 5 i 8 jednom su dijelu liječnika bila manje razumljiva. Na peto pitanje je točno odgovorilo 28 liječnika (66 %), a na osmo 30 (71 %).

Netočni odgovori 14 liječnika na peto pitanje (o primjeni fosfomicina) odnosili su se većinom na nedovoljno razumijevanje učinkovitosti (iskaz „b“) – netočno: fosofomicin učinkovit protiv enterobakterija, uključujući i ESBL producirajuću *E. coli*), koji je odabralo 9 liječnika, a manjim dijelom na duljinu primjene (iskaz „d“) – netočno: kod rekurentnih infekcija primjenjivan tijekom 2 – 3 tjedna), koji je odabralo 5 liječnika. Oba netočna odgovora odražavaju nedostatak informacija o učinkovitosti tog lijeka prema rezistentnim uzročnicima. Na osmo pitanje o rekurentnim infekcijama dio je liječnika odgovorio pogrešno (12/42), vjerojatno zbog nejasnoća u definiciji rekurentne infekcije. U literaturi se navodi kriterij prisutnosti dviju ili više mokraćnih infekcija tijekom šest mjeseci, odnosno triju tijekom jedne godine (265), ali u širem smislu vrijede i odgovori „a“ (svaka ponovna infekcija nakon prethodnog antimikrobnog liječenja“) i „d“ („sinonim za infekcije udružene s kateterima“).

Deveto pitanje, o glavnim svojstvima nitrofurantoina i razlozima njegove primjene kao lijeka prvog izbora, sadržavalo je odgovore koji su ukratko rezimirali preporuke u članku i ujedno bili jedna od ideja vodilja cjelokupnog istraživanja. Sedam od 42 liječnika pogrešno je odgovorilo na to pitanje. Većina je liječnika (36/42) ispravno odabrala odgovor „c“ (netočno: kontraindiciran u slučajevima preosjetljivosti na sulfonamide“) jer ne postoji uzajamna hipersenzitivnost između sulfonamida i nitrofurana i zbog toga što su svi ostali odgovori zapravo točni i više puta naglašeni u edukacijskom članku.

Istraživanje je pokazalo da je jednostavno koncipirana i kratkotrajna edukacija visokoučinkovita metoda u promjeni obrasca propisivanja antimikrobnih lijekova. Obiteljski su liječnici pokazali visok stupanj razumijevanja poruka edukacijskog članka kao i motivacije za promjenu osobnih stavova u pristupu jednostavnim, nekompliciranim mokraćnim infekcijama. Pravilno odabrane ključne informacije (iz obilja literaturnih podataka) s prikazima slučajeva iz svakodnevne prakse utjecale su u vrlo kratkom vremenu (četiri mjeseca) na biheviоralan aspekt donošenja odluka većine liječnika u uzorku. Jedan od glavnih nedostataka je da se opisanom metodologijom prikupljanja podataka nije mogla bilježiti odgođena primjena antibiotika kao važna nefarmakološka mogućnost u donošenju odluka o liječenju mokraćnih infekcija, ali i kao bitan pokazatelj kvalitete rada, specifičan upravo za djelokrug obiteljske medicine. Odgađanje primjene antibiotika u svim slučajevima kada to dopušta klinički kontekst, a da se ne dovodi u pitanje neposredan ishod ili nastanak komplikacija, jednako je važno kao i primjeren odabir antibiotika. Odgađanje je antibiotika olakšano i jednostavnošću primjene dijagnostičkih testova (testna traka i sediment urina) kao i mogućnošću ublažavanja simptoma uzimanjem mnogo tekućine. Na temelju informacija dobivenih stalnim vođenjem i ažuriranjem zdravstvenih kartona, obiteljski liječnici mogu s velikom sigurnošću donositi odluke o potrebi neodgodive ili odgodive primjene antibiotika u bilo kojoj kliničkoj situaciji.

Istraživanja o problematici antimikrobnog liječenja mokraćnih infekcija (i ne samo njih) trebalo bi u našoj zemlji snažnije poticati: informatička baza već postoji (tri kvalitetna računalna programa s iskusnim stručnim timovima), motivacija je obiteljskih liječnika na visokoj razini, a postoji i velik broj praktičnih problema za koje se ne nude kvalitetna rješenja ni u smjernicama ni u sustavnim pregledima literature.

7 ZAKLJUČCI

Liječnici su nakon edukacijske intervencije povećali propisivanje antibiotika prve linije, najvećim dijelom na račun porasta primjene nitrofurantoina.

Statističku značajnost dostigao je porast propisivanja nitrofurantoina i fosfomicina nakon edukacije, dok porast potrošnje sulfametoksazol-trimetoprima nije dosegao prag značajnosti.

Opseg potrošnje antibiotika prve linije (nitrofurantoina, fosfomicina i sulfametoksazol-trimetoprima) iznosio je 54,4 % poslije edukacije, te nije dosegao kriterij zastupljenosti od 80 % prema indikatorima kvalitete propisivanja. Potrošnja fluorokinolona bila je zastupljena sa 16,6 % nakon edukacije, te je također izvan kriterija kvalitete od 5 %.

Svi liječnici imali su više od 50 % točnih odgovora na upitnik od deset pitanja nakon edukacije, te tako zadovoljili kriterij razumijevanja edukacijskog materijala.

Glede rastućeg trenda rezistencije *E. coli* u Hrvatskoj propisivanje nitrofurantoina kao glavnog i (poželjno) jedinog lijeka za infekcije uzrokovane kako osjetljivim tako i rezistentnim sojevima *E. coli*, dobivat će sve više na značaju.

Buduće edukacijske intervencije u cilju racionalizacije potrošnje ne bi trebale biti utemeljene isključivo na smjernicama, već i pozorno odabranim edukacijskim porukama s naglaskom na rješavanje praktičnih problema antimikrobne terapije u svakodnevnoj praksi.

8 SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Glavni je cilj istraživanja bio povećanje potrošnje antibiotika prve linije u liječenju nekompliciranih cistitisa. Edukacijska intervencija u obliku preglednog članka s prikazima slučajeva osmišljena je radi povećanja potrošnje antibiotika prve linije, kao i radi poboljšanja parametara potrošnje u skladu s ESAC indikatorima kvalitete propisivanja.

Metode i ispitanici: Istraživanje je ustrojeno kao prospektivna intervencijska studija na uzorku od 42 liječnika obiteljske medicine. Podatci o broju posjeta s dijagnozama mokraćnih infekcija i izdanim receptima za antibiotike prikupljani su iz medicinskih računalnih programa na temelju mjesečnih izvješća. Svi su liječnici razmatrani kao jedinstven uzorak, a ispitivanje se učinkovitosti intervencije (potrošnje antibiotika prije i poslije intervencije) obavilo metodama analiziranja vezanog uzorka.

Rezultati: U skrbi je liječnika bilo ukupno 67 547 osoba, od toga 31 214 muškaraca i 36 333 žena. Ukupno je propisan za nekomplicirani cistitis žena starijih od 18 godina 3581 recept, od čega 1717 prije i 1864 poslije edukacije. Potrošnja je porasla za 147 recepata (8,5 %). Broj se recepata antibiotika prve linije (nitrofurantoina, fosfomicina i trimetoprim-sulfametoksazola) povećao s 837 na 1015 (178 recepata ili 21,2 %), broj recepata za fluorokinolone smanjen je s 332 na 310 (6,6 %), dok je upotreba beta-laktama ostala nepromijenjena (30,3 %). Od antibiotika prve linije najviše je poslije edukacije propisivan nitrofurantoin (178 recepata ili 21,2 %). Opseg potrošnje poslije intervencije, s obzirom na indikatore kvalitete, iznosio je za indikator „a“ 100 %, za indikator „b“ 54,4 % te za indikator „c“ 16,6 %.

Zaključak: Liječnici su nakon intervencije povećali propisivanje antibiotika prve linije, od toga najviše nitrofurantoina. Porast potrošnje nitrofurantoina i fosfomicina poslije edukacije postigao je statističku značajnost. Unatoč porastu potrošnje antibiotika prve linije (48,7 % prije i 54,4 % nakon intervencije), prihvatljivi rasponi nisu dosegnuli vrijednosti predviđene ESAC indikatorima kvalitete.

Ključne riječi: mokraćne infekcije, potrošnja antibiotika, liječnici obiteljske medicine, edukacijska intervencija

9 SUMMARY

Treatment of urinary infections in primary health care: the effect of educational intervention on prescription quality indicators

Aims: The main goal of the study was to increase the consumption of first-line antibiotics in the treatment of uncomplicated cystitis. Educational intervention in the form of a review article with case reports was designed to increase the consumption of first-line antibiotics, as well as to improve the consumption parameters in accordance with the ESAC quality indicators for antibiotic prescribing.

Methods and subjects: The study was organized as a prospective intervention study with the participation 42 family physicians. The data on the number of visits related to urinary tract infection diagnoses and issued antibiotic prescriptions were collected from medical computer programs, based on monthly reports. All physicians were considered as a single sample, and the examination of the effectiveness of the intervention (consumption of antibiotics before and after the intervention) was performed by methods of analyzing the paired sample.

Results: A total of 67 547 people were in the care of doctors, of which 31 214 were men and 36 333 women. A total of 3581 prescriptions were prescribed for uncomplicated cystitis in women over the age of 18, of which 1717 before and 1864 after education. Consumption increased by 147 prescriptions (8.5 %). The number of prescriptions for first-line antibiotics (nitrofurantoin, fosfomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole) increased from 837 to 1015 (178 prescriptions or 21.2 %), the number of prescriptions for fluoroquinolones decreased from 332 to 310 (6.6 %), while the use of beta-lactams remained unchanged (30.3 %). After the intervention, nitrofurantoin was the most prescribed of the first-line antibiotics (178 prescriptions, or 21.2 %). The total volume of consumption after the intervention, in terms of quality indicators, was 100 % for indicator “a”, 54 % for indicator “b”, and 16.6 % for indicator “c”.

Conclusion: Following the intervention, family physicians increased their prescribing of first-line antibiotics, mostly nitrofurantoin. The difference in the change in the number of prescriptions before and after the educational intervention was statistically significant. Despite the increase in the consumption of first-line antibiotics (48.7 % before and 54.4 % after the intervention), the acceptable ranges did not reach the values predicted by the ESAC quality indicators.

Key words: Urinary infections, antimicrobial consumption, family doctors, educational intervention

10 LITERATURA

1. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. U: Mandell GL, Bennett JE, urednici. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.886-913.
2. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: a population-based survey. Br J Gen Pract. 2015;65(639):e702–e707.
3. Butler CC, Francis N, Thomas-Jones E. Variations in presentation, management, and patient outcomes of urinary tract infection: a prospective four-country primary care observational cohort study. Br J Gen Pract. 2017;67(665):e830–e841.
4. Abbo LM, Hooton TM. Antimicrobial stewardship and urinary tract infections. Antibiotics. 2014;2:174-192
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Dis Mon. 2003;49:53–70.
6. Car J. Urinary tract infections in women: diagnosis and management in primary care. Brit Med J. 2006;332:94–97.
7. Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. N Engl J Med 2003;349(3):259-266.
8. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183 (Suppl 1):S1–S4.
9. Jovanović A, Stevanović R, Pristaš I, Stanić A, Petrovčić M, Benković V, i sur. Učestalost, dijagnostika i liječenje infekcija mokraćnog sustava u ordinacijama obiteljske medicine. Medicus 2006;15(2):339-344.
10. Hrvatski Zavod za Javno Zdravstvo. Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis. 2014. Dostupno na adresi: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf Datum pristupa: 04.12.2019.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Catheter-associated urinary tract infections. 2017. Dostupno na adresi: https://www.cdc.gov/hai/ca_uti/uti.html Datum pristupa: 04.12.2019.
12. Bonkat G, Pickard R, Bartoletti R, Cai T, Bruyère F, Geerlings SE, i sur. Guidelines on urological infections. European Association of Urology. 2018. Dostupno na adresi: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf Datum pristupa: 02.08.2019.

13. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, i sur. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(5):464-479.

14. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nature Rev Urol. 2010;7:653–660.

15. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:105–119.

16. Wagenlehner FME, Pilatz A, Naber K, Weidner W. Harnwegsinfektionen. Aktuelle Urol. 2014; 45:1-12. doi:10.1055/s-0034-1368176.

17. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol. 2008;54(5):1164-1175. doi:10.1016/j.eururo.2008.05.010.

18. Wagenlehner FM, Niemetz AH, Weidner W, Naber KG. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005. Int J Antimicrob Agents. 2008;31 Suppl 1:S25-34. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.029.

19. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med. 2002;113 (Suppl 1A):14S–19S.

20. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. FEMS Microbiol Rev. 2012; 36(3):616-648.

21. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary tract infection: Pathogenesis and outlook. Trends Mol Med. 2016;22(11):946-957. doi:10.1016/j.molmed.2016.09.003.

22. DeMan P, Cedergren B, Enerback S, Larsson AC, Leffler H, Lundell AL, i sur. Receptor-specific agglutination tests for detection of bacteria that bind globoseries glycolipids. J Clin Microbiol. 1987;25(2):401-406.

23. Schwartz DJ, Chen SL, Hultgren SJ, Seed PC. Population dynamics and niche distribution of uropathogenic *Escherichia coli* during acute and chronic urinary tract infection. Infect Immun. 2011;79(10):4250-4259.

24. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science. 2003; 301(5629):105-107.

25. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, i sur. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. Science. 1998; 282(5393):1494-1497.

26. Justice SS, Hung C, Theriot JA, Fletcher DA, Anderson GG, Footer MJ, i sur. Differentiation and developmental pathways of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(5):1333-1338.

27. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(38):14170-14175.

28. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. Ther Adv Drug Saf. 2014; 5(6):229–241. doi: 10.1177/2042098614554919.

29. Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, Koteva K, Banks ED, Johnston MD, i sur. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. PLoS One. 2012; 7(4): e34953.

30. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med. 2013;368(4):299–302. doi:10.1056/NEJMp1215093.

31. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, i sur. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112:5649–5654. doi:10.1073/pnas.1503141112.

32. Graham JP, Evans SL, Price LB, Silbergeld EK. Fate of antimicrobial-resistant Enterococci and Staphylococci and resistance determinants in stored poultry litter. Environ Res. 2009;109(6):682–689.

33. Price LB, Johnson E, Vailes R, Silbergeld E. Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* isolates from conventional and antibiotic-free chicken products. Environ Health Perspect. 2005;113(5):557–560.

34. Rizzo L, Manaia C, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Ploy MC, i sur. Urban wastewater treatment plants as hotspots for antibiotic resistant bacteria and genes spread into the environment: a review. Sci Total Environ. 2013;447:345-60. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.01.032.

35. Bouki C, Venieri D, Diamadopoulos E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A Review. Ecotoxicol Environ Saf. 2013;91:1–9.

36. Hirsch R, Ternes TA, Haberer K, Mehlich A, Ballwanz F, Kratz KL. Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. J Chromatogr A. 1998;815(2):213-23. doi:10.1016/s0021-9673(98)00335-5.

37. Hirsch R, Ternes TA, Haberer K, Kratz KL. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment. Sci Total Environ. 1999;225:109–118.

38. Kummerer K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids, and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review. Chemosphere. 2001;45:957–969.

39. Kinney CA, Furlong ET, Werner SL, Cahill JD. Presence and distribution of wastewater-derived pharmaceuticals in soil irrigated with reclaimed water. Environ Toxicol Chemistry. 2006;25:317–326.

40. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R. Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment. J Hazard Mater. 2005;122(3):205-209. doi:10.1016/j.jhazmat.2005.03.001.

41. Dolejska M, Papagiannitsis CC. Plasmid-mediated resistance is going wild. Plasmid. 2018;99:99-111. doi:10.1016/j.plasmid.2018.09.010.

42. Datta N, Faiers MC, Reeves DS, Brumfitt W, Orskov F, Orskov I. R factors in *Escherichia coli* in faeces after oral chemotherapy in general practice. Lancet. 1971;1(7694): 312–315.

43. Moller JK, Bak AL, Stenderup A, Zachariae H, Afzelius H. Changing patterns of plasmid mediated drug resistance during tetracycline therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1977;11:388–391.

44. Miller YW, Eady EA, Lacey RW, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage ofresistant staphylococci on the skin of contacts. J Antimicrob Chemother. 1996;38:829–837.

45. Pendleton JN, Gorman SP, Gilmore BF. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(3):297–308.

46. Sato K, Nakae T. Outer membrane permeability of *Acinetobacter calcoaceticus* and its implication in antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother. 1991;28:35-45.

47. Fernández L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. Clin Microbiol Rev. 2012;25:661-681.

48. Levy SB. Antibiotic resistance: an ecological imbalance. Ciba Found Symp. 1997;207:1-9; discussion 9-14. doi:10.1002/9780470515358.ch1.

49. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. Emerg Infect Dis. 2005;11(6):794-801. doi:10.3201/eid1106.050167.

50. World Health organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. 2015. Dostupno na adresi: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/monitoring-evaluation/en/ Datum pristupa: 25.01.2020.

51. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance (GLASS). 2015. Dostupno na: https://www.who.int/glass/en/ Datum pristupa: 25.01.2020.

52. European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. Dostupno na adresi: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-union-summary-report-antimicrobial-resistance-zoonotic-and-indicator-5 Datum pristupa: 25.01.2020.

53. Šunta U, Žitnik M, Finocchiaro N, Bulc T, Torkar K. Faecal indicator bacteria and antibiotic-resistant β-lactamase producing *Escherichia coli* in blackwater: a pilot study. Arh Hig Rada Toksikol. 2019;70(2):140-148. doi:10.2478/aiht-2019-70-3212.

54. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. 2018. Dostupno na adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1 Datum pristupa: 25.01.2020.

55. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. Pharmaceuticals (Basel). 2013;6(11):1335-1346.

56. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. Brit Med J. 2015;351:h6420. doi: 10.1136/bmj.h6420.

57. Wang H, Dzink-Fox JL, Chen M, Levy SB. Genetic characterization of highly fluoroquinolone-resistant clinical *Escherichia coli* strains from China: role of acrR mutations. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1515–1521.

58. Lu PL, Liu YC, Toh HS, Lee YL, Liu YM, Ho CM, i sur. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of Gram-negative bacteria causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: 2009-2010 results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Int J Antimicrob Agents. 2012;40 Suppl:S37-43. doi:10.1016/S0924-8579(12)70008-0.

59. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, Badal RE. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative anaerobic Gram-negative bacilli from patients with intra-abdominal infections worldwide from 2005-2007: results from the SMART study. Int J Antimicrob Agents. 2009;34(6):585-8. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.07.013.

60. Dahlhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem - the fluoroquinolone example. Infection. 2012;40:239–262. doi:10.1007/s15010-012-0257-2.

61. Wong PH, von Krosigk M, Roscoe DL, Lau TT, Yousefi M, Bowie WR. Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: a longitudinal epidemiological study from 2002-2011. BMC Infect Dis. 2014;14:393. doi:10.1186/1471-2334-14-393.

62. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. 2014. Dostupno na adresi: https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/ Datum pristupa: 14.02.2020.

63. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaciae in Europe. Euro Surveill. 2008;13(47):19–29.

64. Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Low DE, Blondeau JM, Baxter MR, Denisuik AJ, i sur; Canadian Antimicrobial Resistance Alliance. Trends in antibiotic resistance over time among pathogens from Canadian hospitals: results of the CANWARD study 2007-11. J Antimicrob Chemother. 2013;68 Suppl 1:i23-9. doi:10.1093/jac/dkt023.

65. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infectious Diseases. 2001;1:101–114.

66. Pouwels KB, Muller-Pebody B, Smieszek T, Hopkins S, Robotham JV. Selection and co-selection of antibiotic resistances among *Escherichia coli* by antibiotic use in primary care: An ecological analysis. PLoS One. 2019;14(6):e0218134. doi:10.1371/journal.pone.0218134.

67. Natsch S, Conrad C, Hartmeier C, Schmid B. Use of amoxicillin-clavulanate and resistance in *Escherichia coli* over a 4-year period. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998;19:653-656.

68. Mimica Matanovic S, Bergman U, Vukovic D, Wettermark B, Vlahovic-Palcevski V. Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on *Escherichia coli* resistance--antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation. Int J Antimicrob Agents. 2010;36(4):369-373. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.05.019.

69. Payerl-Pal M, Debelec D, Tambić-Andrašević A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. U: Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić Janković V, Payerl Pal M, Bukovski S, Butić I, i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. 2019. Dostupno na adresi: http://iskra.bfm.hr/upload/Knjiga%202018%20za%20WEB.pdf Datum pristupa: 25.01.2020.

70. Vojvodić Ž, Daus Šebeđak D. Outpatient antibiotic consumption for urinary infections in Croatia 2005 - 2014: What can be learned from utilization trends. Zdr Varst. 2018;57(4):183–191. doi:10.2478/sjph-2018-0023.

71. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. *Escherichia coli* infection. 2020. Dostupno na adresi: https://www.ecdc.europa.eu/en/escherichia-coli-ecoli/surveillance/atlas Datum pristupa: 18.02.2020.

72. Hrvatska Agencija za Lijekove i Medicinske Proizvode (HALMED). Izviješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2018. godini. Dostupno na adresi: http://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2018/ Datum pristupa: 25.02.2020.

73. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption database ESAC-Net. 2019. Dostupno na adresi: https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database Datum pristupa: 10.02.2020.

74. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T, i sur. A cross-national database study in coordination with WHO Regional Office for Europe. Lancet Infect Dis. 2014;14:381-387. doi:10.1016/S1473-3099(14)70071-4.

75. Hillier SL, Magee JT, Howard AJ, Palmer SR. How strong is the evidence that antibiotic use is a risk factor for antibiotic-resistant, community-acquired urinary tract infection? J Antimicrob Chemother. 2002;50:241-247.

76. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARS). About EARS. 2019. Dostupno na adresi: https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net Datum pristupa: 10.02.2020.

77. Kahlmeter G, Odén Poulsen H. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO SENS study revisited. Int J Antimicrob Agents. 2012;39:45–51. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.

78. Hoffmann K, Wagner G, Apfalter P, Maier M. Antibiotic resistance in primary care in Austria - a systematic review of scientific and grey literature. BMC Infect Dis. 2011;11:330. doi:10.1186/1471-2334-11-330.

79. Córdoba G, Holm A, Hansen F, Hammerum AM, Bjerrum L. Prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. BMC Infect Dis. 2017;17(1):670. doi:10.1186/s12879-017-2785-y.

80. Morrill HJ, Morton JB, Caffrey AR, Jiang L, Dosa D, Mermel LA, i sur. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* urinary isolates in the Veterans Affairs Health Care System. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(5):e02236-16. doi: 10.1128/AAC.02236-16.

81. Johnson JR, Owens K, Gajewski A, Clabots C. *Escherichia coli* colonization patterns among human household members and pets, with attention to acute urinary tract infection. J Infect Dis. 2008;197(2):218-224. doi:10.1086/524844.

82. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. Brit Med J. 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096.

83. Knight, GM, Davies, NG, Colijn C, Coll F, Donker T, Gifford DR, i sur. Mathematical modelling for antibiotic resistance control policy: do we know enough?. BMC Infect Dis. 2019;19: 1011. doi:10.1186/s12879-019-4630-y.

84. Fleming DM. The state of play in the battle against antimicrobial resistance: a general practitioner perspective. J Antimicrob Chemother. 2007;60 Suppl 1(Suppl 1):i49-i52. doi:10.1093/jac/dkm157.

85. Lin K, Fajardo K, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2008;149:W20-W24

86. Aliaga L, Moreno M, Aomar I, Moya S, Ceballos A, Giner P. Treatment of acute uncomplicated cystitis. a clinical review. Int J Fam Commun Med. 2017;1(2):33–39. doi:10.15406/ijfcm.2017.01.00009.

87. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:33-48.

88. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. JAMA. 2014;312(16):1677-1684. doi: 10.1001/jama.2014.12842.

89. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? JAMA. 2002;287:2701–10.

90. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis. 2004;38:1150–1158.

91. Mayo S, Acevedo D, Quiñones-Torrelo C, Canós I, Sancho M. Clinical laboratory automated urinalysis: comparison among automated microscopy, flow cytometry, two test

strips analyzers, and manual microscopic examination of the urine sediments. J Clin Lab Anal. 2008;22(4):262-270. doi:10.1002/jcla.20257.

92. Hurlbut TA, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. Am J Clin Pathol. 1991;96:582–588.

93. Rehmani R. Accuracy of urine dipstick to predict urinary tract infections in an emergency department. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2004;16(1):4–7.

94. Pappas PG. Laboratory in the diagnosis and management of urinary tract infections. Med Clin North Am. 1991;75:313–25.

95. Boscia JA, Abrutyn E, Levison ME, et al. Pyuria and asymptomatic bacteriuria in elderly ambulatory women. Ann Intern Med. 1989;110:404-405.

96. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med. 2012;366(11):1028-1037.

97. Smalley DL, Dittmann AN. Use of leukocyte esterase-nitrate activity as predictive assays of significant bacteriuria. J Clin Microbiol. 1983;18:1256–1257.

98. Stamm W, Counts GW, Running KR, et al. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. N Engl J Med. 1982;307:463–468.

99. Platt R. Quantitative definition of bacteriuria. Am J Med. 1983;75(1B):44–52.

100. Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? Arch Int Med. 2000;160:2537–2540.

101. Leisure MK, Dudley SM, Donowitz LG. Does a clean-catch urine sample reduce bacterial contamination? N Engl J Med. 1993;328:289–290.

102. Immergut MA, Gilbert EC, Frensilli FJ, Goble M. The myth of the clean catch urine specimen. Urology. 1981;17(4):339–340.

103. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, i sur.; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.

104. Gupta K, Trautner BW. Urinary Tract Infections, Pyelonephritis, and Prostatitis. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, urednici. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20 th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.p.968-975.

105. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. Ther Adv Urol. 2019;11:1756287219832172. doi:10.1177/1756287219832172.

106. LeBras M. What percent of patients with uncomplicated cystitis go on to develop acute pyelonephritis. RxFiles. 2017. Dostupno na adresi: http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/QandA%20-%20What%20is%20the%20risk%20of%20pyelonephritis%20with%20cystitis.pdf Datum pristupa: 14.12.2019.

107. Aspinall SL, Metlay JP, Maselli JH, Gonzales R. Impact of hospital formularies on fluoroquinolone prescribing in emergency departments. Am J Manag Care. 2007;13:241 – 248.

108. Antoniadou A, Kanellakopoulou K, Kanellopoulou M, Polemis M, Koratzanis G, Papademetriou E, i sur. Impact of a hospital-wide antibiotic restriction policy program on the resistance rates of nosocomial Gram-negative bacteria. Scand J Infect Dis. 2013;45:438–445 .

109. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis. 1999;29(4):745-758. doi: 10.1086/520427.

110. Hooton TM, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. Clin Infect Dis. 2004;39(1):75-80. doi: 10.1086/422145.

111. Taur Y, Smith M. Adherence to the Infectious Diseases Society of America guidelines in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Clin Infect Dis. 2007;44:769-774.

112. Naber KG, Wullt B, Wagenlehner FM. Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. Int J Antimficrob Agents. 2011;38 Suppl: 21-35.

113. Titelman E, Iversen A, Kahlmeter G, Giske CG. Antimicrobial susceptibility to parenteral and oral agents in a largely polyclonal collection of CTX-M-14 and CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae.* APMIS. 2011;119(12):853-863. doi: 10.1111/j.1600-0463.2011.02766.x.

114. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME, Turton J, Fagan EJ, James D, i sur. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum B-lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother. 2004;54:735–743.

115. Mahesh E, Medha Y, Indumathi VA, Kumar PS, Khan MW, Punith K. Community-acquired urinary tract infection in the elderly. Brit J Med Practitioners. 2011;4:a406.

116. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. JAMA. 1999;281:736–738.

117. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Savov O, Gualco L, Schito G, Naber KG. Klinik und Epidemiologie der unkomplizierten Zystitis bei Frauen. Deutsche Ergebnisse der ARESC-Studie [Clinical aspects and epidemiology of uncomplicated cystitis in women. German results of the ARESC Study]. Urologe A. 2010;49(2):253-261. doi:10.1007/s00120-009-2145-7.

118. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary Escherichia coli isolates among U.S. outpatients from 2000 to 2010. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(4):2181-2183. doi: 10.1128/AAC.06060-11.

119. Bjerrum L, Boada A, Cots JM, Llor C, Fores Garcia D, Gahrn- Hansen B, i sur. Respiratory tract infections in general practice: considerable differences in prescribing habits between general practitioners in Denmark and Spain. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60:23–28.

120. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, i sur. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:2736–2741.

121. Little P, Moore M V, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes J A i sur. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial Brit Med J. 2010;340:c199.

122. Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2005;118:1196-1207. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.005.

123. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Duration of antibacterial treatment for uncomplicated urinary tract infection in women. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD004682. doi: 10.1002/14651858.CD004682.pub2.

124. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2015;70(9):2456-2464. doi:10.1093/jac/dkv147.

125. Cunha BA. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. Med Clin N Am. 2006;60: 1089-1107.

126. Beckford-Ball J. Management of suspected bacterial urinary tract infection. Nurs Times. 2006; 102: 25–26.

127. Huttner A, Huttner B, Jones M, Mayer J. Antibiotic use in Veterans Affairs long-term-care facilities: a nationwide analysis using barcode medication administration data, 2007–2009. 2012. Dostupno na adresi: https://www.researchgate.net/publication/267882837_Antibiotic_Use_in_Veterans_Affairs_Long-term-care_Facilities_a_Nationwide_Analysis_Using_Barcode_Medication_Administration Datum pristupa: 12.01.2020.

128. Daneman N, Gruneir A, Newman A, Fischer HD, Bronskill SE, Rochon PA, Anderson GM, Bell CM. Antibiotic use in long-term care facilities. J Antimicrob Chemother. 2011;66(12):2856-2863. doi:10.1093/jac/dkr395.

129. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection (lower): Antimicrobial prescribing. Guideline. 2018. Dostupno na adresi: https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533 Datum pristupa: 12.12.2019.

130. McOsker CC, Fitzpatrick PM. Nitrofurantoin: mechanism of action and implications for resistance development in common uropathogens. J Antimicrob Chemother. 1994;33 Suppl A: 23–30.

131. Horton JM. Urinary tract agents: nitrofurantoin, fosfomycin, and methenamine U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, urednici. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia:Elseviers; 2015.p. 447-451.

132. Wirkstoff: Nitrofurantoin. Arzneimitteldatenbank. Arznei-telegramm. 2020 Dostupno na adresi: https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=56236&ord=uaw Datum pristupa: 12.01.2020.

133. Cunha BA. Nitrofurantoin–current concepts. Urology. 1988;32:67–71.

134. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 1999;43 Suppl A:67-75.

135. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7 day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. Clin Ther 1999;21(11):1864–1872.

136. Lee HS, Lee J. Urinary tract infections. Pharmacotherapy Self Assessment Program Infectious Diseases book American College of Clinical Pharmacy. [Internet] 2018. Dostupno

na adresi: https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2018b1_sample.pdf Datum pristupa: 10.02.2020.

137. Geerts AF, Eppenga WL, Heerdink R, Derijks HJ, Wensing MJ, Egberts TC, i sur. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(9):1701-1707. doi: 10.1007/s00228-013-1520-x.

138. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel.J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.

139. Cunha BA, Cunha CB, Lam B, Giuga J, Chin J, Zafonte VF, i sur. Nitrofurantoin safety and effectiveness in treating acute uncomplicated cystitis (AUC) in hospitalized adults with renal insufficiency: antibiotic stewardship implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(7):1213-1216. doi:10.1007/s10096-017-2911-1.

140. Horton JM. Urinary tract agents: nitrofurantoin, fosfomycin, and methenamine U: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, urednici. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia:Elseviers; 2015.p.447-451.

141. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2015;70(9):2456-2464. doi:10.1093/jac/dkv147.

142. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med. 200;167:2207- 2212.

143. MacDougall C. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. U: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman B, urednici. Goodman Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, New York: McGraw Hill; 2018.p.1018-1019.

144. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić Džepina A, Mađarić V, i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse infekcija mokraćnog sustava. 2007. Dostupno na adresi: http://iskra.bfm.hr/hrv/guidlinesarticle.aspx?id=62 Datum pristupa: 05.12.2019.

145. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. Infektol Glasnik. 2014;34(4):177-181.

146. Cunha BA. Empiric therapy of genitourinary tract infections. U: Cunha BA. Antibiotic essentials. Burlington:Jones and Bartlett Learning. 11 th ed. 2012; p103.

147. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs 2001;61:353-364.

148. Tulara NK. Nitrofurantoin and fosfomycin for extended spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. J Glob Infect Dis. 2018;10(1):19–21. doi:10.4103/jgid.jgid7217.

149. Wirkstoff: Fosfomycin. Arzneimitteldatenbank. Arznei-telegramm. 2020. Dostupno na adresi: https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=57898&ord=uaw Datum pristupa: 20.04.2020.

150. Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. Clin Ther. 1999;21:1864.

151. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, i sur. Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother. 2010;65: 1862-1877. doi:10.1093/jac/dkq237.

152. Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, Brossier C, Eliakim-Raz N, i sur. Effect of 5-day nitrofurantoin vs single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: A randomized clinical trial. JAMA. 2018;319(17):1781-1789. doi: 10.1001/jama.2018.3627.

153. Datta R, Juthani-Mehta M. Nitrofurantoin vs fosfomycin: rendering a verdict in a trial of acute uncomplicated cystitis. JAMA. 2018;319:1771. doi: 10.1001/jama.2018.4654.

154. Hirsch EB, Raux BR, Zucchia PC, Kim Y, McCoy C, Kirby JE, i sur. Activity of fosfomycin and comparison of several susceptibility testing methods against contemporary urine isolates. Int J Antimicrob Agents. 2015;46(6):642-647. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.012.

155. Ou LB, Nadeau L. Fosfomycin susceptibility in multidrug-resistant Enterobacteriaceae species and vancomycin-resistant Enterococci urinary isolates. Can J Hosp Pharm. 2017;70(5):368-374.

156. Neuner EA, Sekers J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(11):5744-5748. doi: 10.1128/AAC.00402-12.

157. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(1):62-65. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039.

158. Fosfomycin for urinary tract infections. Med Lett Drugs Ther. 1997;39:66–8.

159. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother. 2015;70(11):3042-3050. doi: 10.1093/jac/dkv221.

160. Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, i sur. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harbouring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. Int J Antimicrob Agents. 2015; 45(1):66-70.

161. Huang L, Hu YY, Zhang R. Prevalence of fosfomycin resistance and plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Zhejiang, China. J Med Microbiol. 2017;66(9):1332-1334. doi:10.1099/jmm.0.000578.

162. Matthews PC, Barrett LK, Warren S, Stoesser N, Snelling M, Scarborough M, i sur. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis. 2016;16(1):556. doi: 10.1186/s12879-016-1888-1.

163. Grayson LM, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, i sur. Fosfomycin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. Clin Inf Dis. 2015;61(7):1141–1143.

164. Cunha BA, Gran A, Raza B. Persistent extended-spectrum β-lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(4):427-429.

165. Wirkstoff: Co-trimoxazol. Arzneimitteldatenbank. Arznei-telegramm. 2020. Dostupno na adresi: https://www.arznei-telegramm.de/db/0codewkstxt.php3?art=mono&nummer=57051&ord=uaw Datum pristupa: 20.04.2020.

166. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei Erwachsenen Patienten. 2017. Dostupno na adresi: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-044.html Datum pristupa: 20.04.2020.

167. Arredondo-García JL, Figueroa-Damián R, Rosas A, Jáuregui A, Corral M, Costa A, i sur; uUTI Latin American Study Group. Comparison of short-term treatment regimen of

ciprofloxacin versus long-term treatment regimens of trimethoprim/sulfamethoxazole or norfloxacin for uncomplicated lower urinary tract infections: a randomized, multicentre, open-label, prospective study. J Antimicrob Chemother. 2004;54(4):840-843. doi: 10.1093/jac/dkh414.

168. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. Ann Intern Med. 2001;1:41-50.

169. Hernandez-Santiago V, Marwick CA, Patton A, Davey PG, Donnan PT, Guthrie B. Time series analysis of the impact of an intervention in Tayside, Scotland to reduce primary health care broad-spectrum antimicrobial use. J Antimicrob Chemother. 2015;70(8):2397–404.)

170. Hürlimann D, Limacher A, Schabel M, Zanetti G, Berger C, Muhlemann K, Kronenberg A. Improvement of antibiotics prescription in outpatient care: a cluster-randomized intervention study using a sentinel surveillance network of physicians. J Antimicrob Chemother. 2015;70(2):602–8.

171. Vellinga A, Galvin S, Duane S, Callan A, Bennett K, Cormican M, i sur. Intervention to improve the quality of antimicrobial prescribing for urinary tract infection: a cluster randomized trial. CMAJ. 2016;188(2):108-115. doi: 10.1503/cmaj.150601.

172. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2005(4):CD003539. doi: 10.1002/14651858.CD003539.pub2.

173. Drekonja DM, Filice GA, Greer N, Olson A, MacDonald R, Indulis R, i sur. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: A systematic review. Inf Control Hosp Epidemiol. 2015;36:142-152. doi:10.1017/ice.2014.41.

174. Flottorp S, Oxman AD, Håvelsrud K, Treweek S, Herrin J. Cluster randomised controlled trial of tailored interventions to improve the management of urinary tract infections in women and sore throat. Brit Med J. 2002;325(7360):367. doi: 10.1136/bmj.325.7360.367.

175. Lee C, Phillips C, Vanstone JR. Educational intervention to reduce treatment of asymptomatic bacteriuria in long-term care. BMJ Open Quality 2018;7:e000483. doi:10.1136/ bmjoq-2018-000483.

176. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Antibiotic Stewardship for Nursing Homes, Atlanta. 2015. Dostupno na adresi:

https://www.cdc.gov/longtermcare/pdfs/core- elementsantibiotic- stewardship.pdf Datum pristupa: 12.03.2020.

177. Trautner BW, Petersen NJ, Hysong SJ, Horwitz D, Kelly PA, Naik AD. Overtreatment of asymptomatic bacteriuria: identifying provider barriers to evidence-based care. Am J Infect Control. 2014;42(6):653-658. doi: 10.1016/j.ajic.2014.02.003.

178. Gravatt LAH, Patterson JA, Franzese S. Educational antimicrobial stewardship strategies. Curr Treat Options Infect Dis. 2016;8:84-92. doi:10.1007/s40506-016-0073-9.

179. Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D i sur. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. Brit Med J. 2012;344 :d8173. doi: 10.1136/bmj.d8173.

180. O'Connor N , Breen R, Carton M, Mc Grath I, Deasy N, Collins C, i sur. Improving the quality of antibiotic prescribing through an educational intervention delivered through the out-of-hours general practice service in Ireland, Europ J Gen Pract. 2020;26:1,119-125. doi: 10.1080/13814788.2020.1784137.

181. Lawrence M, Olesen F. Indicators of quality health care. Eur J Gen Pract.1997; 3:103–108 doi:10.3109/13814789709160336.

182. Avery AJ. Appropriate prescribing in general practice: development of the indicators. Quality in Health Care. 1998;7:123.

183. Cantrill JA, Sibbald B, Buetow S. Indicators of the appropriateness of long term prescribing in general practice in the United Kingdom: consensus development, face and content validity, feasibility, and reliability. Quality in Health Care. 1998;7:130–135.

184. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, Little P, Goossens H; The ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. BMJ Qual Saf. 2011;20(9):764-772. doi: 10.1136/bmjqs.2010.049049.

185. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). 2020. Dostupno na adresi: https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net Datum pristupa: 26.01.2020.

186. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, i sur; ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. Qual Saf Health Care. 2007;16(6):440-445. doi:10.1136/qshc.2006.021121.

187. Plejdrup Hansen M, Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Jarbol DE. Quality indicators for diagnosis and treatment of respiratory tract infections in general practice: A modified Delphi study. Scand J Prim Health Care. 2010;28:4-11.

188. Adriaenssens N, Coenen S on behalf of ESAC Management Team. Disease-specific antibiotic prescibing quality indicators report. University of Antwerp. Antwerp, Belgium. 2010. Dostupno na adresi: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/publications-documents/Documents/ESAC-Net-archive-report_disease_specific_antibiotic_prescribing_quality_indicators.pdf Datum pristupa: 26.01.2020.

189. López-Lozano JM, Monnet DL, Yagüe A, Burgos A, Gonzalo N, Campillos P, i sur. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. Int J Antimicrob Agents. 2000;14(1):21-31. doi:10.1016/s0924-8579(99)00135-1. PMID: 10717497.

190. Bronzwaer SL, Cars O, Buchholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK, i sur; European Antimicrobial Resistance Surveillance System. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. Emerg Infect Dis. 2002;8(3):278-82. doi:10.3201/eid0803.010192.

191. World Health Organuzation. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001. Dostupno na adresi: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf Datum pristupa: 18.01.2020.

192. Centers for Disease Control and Prevention. A public health action plan to combat antimicrobial resistance. 2001. Dostupno na adresi: http://www.cdc.gov/Drugresistance/actionplan/actionplan.pdf Datum pristupa: 18.01.2020.
Daus Šebeđak D, Vrcić Keglević M. Desetogodišnji trendovi potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj: Studija utemeljena na rutinski prikupljenim podatcima. Acta Med Croatica. 2017;71:263-271.

193. Daus Šebeđak D, Vrcić Keglević M. Desetogodišnji trendovi potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj: Studija utemeljena na rutinski prikupljenim podatcima. Acta Med Croatica. 2017;71:263-271.

194. Bašek M, Stojanović Špehar S, Davidović M. Propisivanje antibiotika za akutne respiratorne infekcije djece predškolske dobi u obiteljskoj medicini. Medica Iadertina. 2015;45(1):29-38.

195. Vrebalov Cindro M, Tomičić M, Runtić Vukadin K, Zokić N, Pavelin LJ, Petric D. Propisivanje antibiotika za akutne dišne infekcije u obiteljskoj medicini u Splitu. Med Fam Croat. 2016;24(1):11-18.

196. Stuck AK, Tauber MG, Schabel M et al. Determinants of quinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole use for outpatient urinary tract infection. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1359–1363.

197. Palin V, Mölter A, Belmonte M, Ashcroft DM, White A, Welfare W, i sur. Antibiotic prescribing for common infections in UK general practice: variability and drivers. J Antimicrob Chemother. 2019;74(8):2440–2450. doi:10.1093/jac/dkz163

198. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? J Antimicrob Chemother. 2018;73 Suppl 2: ii2–ii10. doi: 10.1093/jac/dkx504.

199. Duane S, Callan A, Galvin S, Murphy AW, Domegan C, O'Shea E, i sur. Supporting the improvement and management of prescribing for urinary tract infections (SIMPle): protocol for a cluster randomized trial. Trials. 2013;14:441. doi: 10.1186/1745-6215-14-441.

200. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. J Antimicrob Chemother 1998;42:363-71.

201. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Murphy AW. Predictive value of antimicrobial susceptibility from previous urinary tract infection in the treatment of re-infection. Br J Gen Pract. 2010;60:511-513. doi: 10.3399/bjgp10X514765.

202. Cunha BA, Schoch PE, Hage JR. Nitrofurantoin: preferred empiric therapy for community-acquired lower urinary tract infections. Mayo Clin Proc. 2011;86:1243-1244. doi:10.4065/mcp.2011.0411.

203. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2000; 46 Suppl 1: 35–39.

204. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. Br J Gen Pract. 2002;52(482):729-734.

205. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. Infect Dis Clin N Am. 2014;28:49–59. doi: 10.1016/j.idc.2013.10.002

206. Cormican M, Vellinga A. Existing classes of antibiotics are probably the best we will ever have. Brit Med J. 2012;344:e3369.

207. Vellinga A, Cormican M, Hanahoe B, Bennett K, Murphy AW. Antimicrobial management and appropriateness of treatment of urinary tract infection in general practice in Ireland. BMC Family Practice. 2011;12:108. doi:10.1186/1471-2296-12-108.

208. Llor C, Rabanaque G, López A, Cots JM. The adherence of GPs to guidelines for the diagnosis and treatment of lower urinary tract infections in women is poor, Fam Pract. 2011;28 (3):294–299. doi: 10.1093/fampra/cmq107.

209. Kahan NR, Friedman NL, Lomnicky Y, Hemo B, Heymann AD, Shapiro M, i sur. Physician speciality and adherence to guidelines for the treatment of unsubstantiated uncomplicated urinary tract infection among women. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14(5):357-361. doi: 10.1002/pds.1044.

210. Kahan E, Kahan NR, Chinitz DP. Urinary tract infection in women--physician's preferences for treatment and adherence to guidelines: a national drug utilization study in a managed care setting. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59(8-9):663-668. doi:10.1007/s00228-003-0673-4.

211. Kahan NR, Chinitz DP, Waitman DA, Kahan E. Empiric treatment of uncomplicated UTI in women: wasting money when more is not better. J Clin Pharm Ther. 2004;29(5):437-441. doi:10.1111/j.1365-2710.2004.00586.x.

212. McEwen LN, Farjo R, Foxman B. Antibiotic prescribing for cystitis: how well does it match published guidelines? Ann Epidemiol, 2003;13:479-483.

213. Ferreira MBC, Heineck I, Maahs Flores L, Camargo A, da Silva Dal Pizzol T, da Silva Torres IL, i sur. Rational use of medicines: Prescribing indicators at different levels of health care. Braz J Pharm Sciences. 2013;49 (2):329–340. doi:10.1590/S1984-82502013000200015.

214. McIsaac WJ, Prakash P, Ross S. The management of acute uncomplicated cystitis in adult women by family physicians in Canada. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008;19(4):287-293. doi:10.1155/2008/404939.

215. Grover ML, Bracamonte JD, Kanodia AK, Bryan MJ, Donahue SP, Warner AM, i sur. Assessing adherence to evidence-based guidelines for the diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infection. Mayo Clin Proc. 2007;82(2):181-185. doi: 10.4065/82.2.181.

216. Llor C, Bjerrum L. Background for different use of antibiotics in different countries. Clin Infect Dis. 2005; 40:333. doi: 10.1086/427035.

217. Bjerrum L, Boada A, Cots JM, Llor C, Forés Garcia D, Gahrn-Hansen B, i sur. Respiratory tract infections in general practice: considerable differences in prescribing habits

between general practitioners in Denmark and Spain. Eur J Clin Pharmacol. 2004;60(1):23-28. doi: 10.1007/s00228-003-0706-z.

218. Petersen I, Hayward AC. Antibacterial prescribing in primary care. J Antimicrob Chemother. 2007;60 Suppl 1:i43–i47.

219. Wang KY, Seed P, Schofield P, Ibrahim S, Ashworth M. Which practices are high antibiotic prescribers? a cross-sectional analysis. Br J Gen Pract. 2009;59:e315–20.

220. Majeed A, Moser K. Age- and sex-specific antibiotic prescribing patterns in general practice in England and Wales in 1996. Br J Gen Pract .1999; 49(446): 735–736.

221. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Smieszek T, Robotham JV. Explaining variation in antibiotic prescribing between general practices in the UK. J Antimicrob Chemother. 2018;73 Suppl 2:ii27-ii35.

222. Steinke DT, Bain DJG, Macdonald TM, Davey PG. Practice factors that influence antibiotic prescribing in general practice in Tayside. J Antimicrob Chemother. 2000;46(3):509–512.

223. Majeed A, Moser K. Age- and sex-specific antibiotic prescribing patterns in general practice in England and Wales in 1996. Br J Gen Pract. 1999; 49(446):735-736.

224. Vojvodić Ž, Vrcić Keglević M. Koje smo lijekove najčešće propisivali u 2012. godini? Med Fam Croat. 2014;22(2):42-52.

225. Bradley C. Decision making and prescribing patterns: a literature review. Fam Pract. 1991;8:276- 287.

226. Mason A. New medicines in primary care: a review of influences on general practitioner prescribing. J Clin Pharm Ther. 2008;33:1-10.

227. Hrvatski zavod za Zdravstveno Osiguranje. Osnovna lista lijekova u primjeni od 01.05.2020. 2020. Dostupno na adresi: https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/ Datum pristupa: 12.03.2020.

228. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FD. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. J Antimicrob Chemother. 2001;47:305–313.

229. Hawker JI, Smith S, Smith GE, Morbey R, Johnson AP, Fleming DM, i sur. Trends in antibiotic prescribing in primary care for clinical syndromes subject to national recommendations to reduce antibiotic resistance, UK 1995–2011: analysis of a large database of primary care consultations. J Antimicrob Chemother. 2014;69:3423–3430.

230. Juhasz Z, Benko R, Matuz M, Viola R, Soos G, Hajdu E. Treatment of acute cystitis in Hungary: comparison with national guidelines and with disease-specific quality indicators.

Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2016;45 (8):612-615. doi:10.3109/00365548.2013.777157.

231. Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, i sur. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. Scand J Prim Health Care. 2017;35(1):10-18. doi: 10.1080/02813432.2017.1288680.

232. Kornfalt Isberg H, Hedin K, Melander E, Molstad S, Beckman A. Increased adherence to treatment guidelines in patients with urinary tract infection in primary care: A retrospective study. PLoS ONE 2019;14(3): e0214572. doi: 10.1371/journal.pone.0214572.

233. Kornfält Isberg H, Melander E, Hedin K, Mölstad S, Beckman A. Uncomplicated urinary tract infections in Swedish primary care; etiology, resistance and treatment. BMC Infect Dis. 2019;19(1):155. doi:10.1186/s12879-019-3785-x.

234. Folkhalsomyndigheten: Urinary tract infections in men (Urinvagsinfektioner hos man). 2014. Dostupno na adresi: https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/12855/Urinvagsinfektioner-hos-man.pdf Datum pristupa: 12.02.2020.

235. Plate A, Kronenberg A, Risch M, Mueller Y, DiGangi S, Rosemann T, i sur. Treatment of urinary tract infections in Swiss primary care: quality and determinants of antibiotic prescribing. BMC Fam Pract. 2020;21(1):125. doi:10.1186/s12875-020-01201-1.

236. Naber, KG. Survey on antibiotic usage in the treatment of urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2000;46 (Suppl 1):49-52.

237. Kranz J, Schmidt S, Naber K. S3-Leitlinie: unkomplizierter Harnwegsinfektionen. Bayerisches Artzteblatt. 2017. Dostupno na adresi: https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/fileadmin/aerzteblatt/ausgaben/2017/11/einzelpdf/BAB_11_2017_552_559.pdf Datum pristupa: 25.03.2020.

238. Grabe MR, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Çek HM, Pickard RS, Tenke P, i sur. Guidelines on urological infections 2014. European Association of Urology. 2014. Dostupno na adresi: https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urologicalinfections.pdf Datum pristupa: 12.02.2020.

239. Butler CC, Francis N, Thomas-Jones E, Llor C, Bongard E, Moore M, i sur. Variations in presentation, management, and patient outcomes of urinary tract infection: a prospective four-country primary care observational cohort study. Br J Gen Pract. 2017;67(665):e830-e841. doi: 10.3399/bjgp17X693641.

240. Rautakorpi UM, Huikko S, Honkanen P, Klaukka T, Makela M, Palva E, i sur; MIKSTRA Collaborative Study Group. The Antimicrobial Treatment Strategies (MIKSTRA) program: a 5-year follow-up of infection-specific antibiotic use in primary health care and the effect of implementation of treatment guidelines. Clin Infect Dis. 2006 May;42(9):1221-1230. doi: 10.1086/503036.

241. Hummers-Pradier E, Denig P, Oke T, Lagerlov P, Wahlstrom R, Haaijer-Ruskamp FM, and the DER group. GP's treatment of uncomplicated urinary infections-a clinical judgement analysis in four European countries. Fam Pract 1999;16(6):605-607.

242. Denig P, Haaijer-Ruskamp FM. Therapeutic decision making for physicians. Pharm Weekbl [Sci] 1992;14(1):9-15.

243. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. J Eval Clin Pract. 2012;18(2):473-484. doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01610.x.

244. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. Arch Ped Adol Med. 2002;156:1114–1119.

245. Fransen F, Melchers MJB, Lagarde CMC, Meletiadis J, Mouton JW. Pharmacodynamics of nitrofurantoin at different pH levels against pathogens involved in urinary tract infections. J Antimicrob Chemother. 2017;72(12):3366-3373. doi: 10.1093/jac/dkx313.

246. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. Br J Clin Pharmacol. 2004;58(2):184–189. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02106.x.

247. Ny S, Edquist P, Dumpis U, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Hermes J, Kling AM, i sur; NoDARS UTIStudy Group. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates from outpatient urinary tract infections in women in six European countries including Russia. J Glob Antimicrob Resist. 2019;17:25-34. doi: 10.1016/j.jgar.2018.11.004.

248. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: an overview. Int J Environ Res Public Health. 2013;10(12):6235–6254.

249. Ruiz J, Pons MJ, Gomes C. Transferable mechanisms of quinolone resistance. Int J Antimicrob Agents. 2012;40:196–203. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.011.

250. Robicsek A, Jacoby GA Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect. Dis. 2006;6:629–640. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70599-0.

251. Oxfordshire Clinical Commissioning Group NHS. Management of UTIs in adult males in primary care. 2017. Dostupno na adresi: https://www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/gynaecology/UTIs-in-men-version-3-january-15.pdf?UNLID=91637435920185242046 Datum pristupa: 21.03.2020.

252. National Institute for Health and Care Excellence. Urinary tract infection (lower): Antimicrobial prescribing. Guideline. 2018. Dostupno na adresi: https://www.nice.org.uk/guidance/ng109/resources/urinary-tract-infection-lower-antimicrobial-prescribing-pdf-66141546350533 Datum pristupa: 15.03.2020.

253. Munoz-Davila MJ. Role of old antibiotics in the era of antibiotic resistance. Highlighted nitrofurantoin for the treatment of lower urinary tract infection. Antibiotics. 2014;(3):39-48. doi:10.3390/antibiotics3010039.ž

254. Geerts AF, Eppenga WL, Heerdink R, Derijks HJ, Wensing MJ, Egberts TC, i sur. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(9):1701-1707. doi: 10.1007/s00228-013-1520-x.

255. Ahmed H, Farewell D, Francis NA, Paranjothy S, Butler CC. Risk of adverse outcomes following urinary tract infection in older people with renal impairment: Retrospective cohort study using linked health record data. PLoS Med. 2018;15(9):e1002652. doi: 10.1371/journal.pmed.1002652.

256. Telford and Wrekin Clinical Comissioning Group NHS. Long-term nitrofurantoin safety monitoring guidance. TWCCG Medicines Management Team. 2016. Dostupno na adresi: https://www.telfordccg.nhs.uk/your-health/medicines-management/prescribing-guidelines/infections/2308-nitrofurantoin-safety-monitoring-guidance-may-2016-1/file Datum pristupa: 15.10.2019.

257. Squadrito FJ, del Porta D. Nitrofurantoin. StatPearls. 2019. Dostupno na adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470526/ Datum pristupa: 15.09.2019.

258. Datta R, Juthani-Mehta M. Nitrofurantoin vs Fosfomycin: Rendering a verdict in a trial of acute uncomplicated cystitis. JAMA. 2018;319(17):1771-1772. doi:10.1001/jama.2018.4654.

259. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, i sur; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2010;65(11):2459-2463. doi: 10.1093/jac/dkq346.

260. Desgrandchamps D. Increasing rate of in vitro resistance to ciprofloxacin and norfloxacin in isolates from urine specimens. Antimicrob Agents Chemother 1989;33: 595-596.

261. Kresken M, Wiedemann B. Development of resistance to nalidixic acid and the fluoroquinolones after the introduction of norfloxacin and ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1285-1288.

262. Norfloxacin. U:Martindale. The complete drug reference. Sweetman SC, Blake PS, urednici. London:Pharmaceutical Press. 36th ed. 2009;p.309.

263. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? Int J Antimicrob Agents 2001;17:331-341.

264. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. 2019 Dostupno na: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-updates-warnings-oral-and-injectable-fluoroquinolone-antibiotics Datum pristupa: 20.04.2020.

265. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. Urol Sci. 2014;25(1):1-8. doi:10.1016/j.urols.2013.11.007.

11 ŽIVOTOPIS

Željko Vojvodić, dr. med.

Adresa: Bijelo Brdo, B. Radičevića 36,

Datum i mjesto rođenja: 4. kolovoza 1963., Čokadinci, Čepin

elektronička pošta: vojvodic58@gmail.com

Zaposlenje

specijalist obiteljske medicine

Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „Željko Vojvodić, dr. med.“, N. Tesle 67, Bijelo Brdo

Radno iskustvo

1. 5. 1992. – 27. 1. 1997. liječnik opće medicine u Ambulanti Bijelo Brdo

28. 1. 1997. – 30.11. 1997. WHO National Medical officer u uredu Svjetske zdravstvene organizacije Vukovar/Osijek

rad na koordinaciji humanitarnih aktivnosti nevladinih organizacija na području UNTAES-a tijekom mirne reintegracije

od srpnja do studenog 1997. obnašatelj dužnosti voditelja Ureda SZO-a Vukovar/ Osijek

1.12.1997. – 9. 12. 2011. liječnik opće/obiteljske medicine u Ambulanti Bijelo Brdo, Dom zdravlja Osijek

10. 12. 2011. specijalist obiteljske medicine, Specijalistička ordinacija obiteljske medicine „Željko Vojvodić, dr. med.“ Bijelo Brdo

Školovanje

2. 9. 1983. – 17. 4. 1989. Studij medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Studij medicine u Osijeku

31. 3. 2003. – 17. 4. 2009. stručni poslijediplomski studij „Klinička farmakologija s toksikologijom“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

magistarski rad: „ Propisivanje antibiotika među liječnicima primarne zdravstvene zaštite u Osječko-baranjskoj županiji 2003. – 2005.“

mentor: prof. dr. sc. Božidar Vrhovac

16. 11. 2009. – 9. 12. 2011. specijalizacija iz obiteljske medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

3. 11. 2014. poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Sudjelovanje u nastavi

8. 12. 2014. – asistent na Katedri za javno zdravstvo i obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Članstvo u strukovnim udruženjima

2001. Hrvatsko društvo obiteljskih doktora

Objavljeni radovi

1. Vojvodic Ž. Antimicrobial use and indication-based prescribing among general practitioners in Eastern Croatia: comparison with data from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project. Croat Med J 2010;51:524-533. doi: 10.3325/cmj.2010.51.524

2. Vojvodić Ž, Štimac D. Trends in statin consumption and cardiovascular mortality in Croatia 2004 – 2012. Collegium Antropologicum, 2014; 38 (suppl 2):67 – 72.

3. Vojvodić Ž, Nelken-Bestvina D, Kurc-Bionda A, Štimac D. Trends in prescribing in primary care in Croatia, 2000 – 2012: prescribing volume, costs and regulatory measures. Collegium Antropologicum, 2014; 38 (suppl 2):73 – 78.

4. Nelken Bestvina D, Kurc Bionda A, Vojvodić Ž, Babić I, Pavleković G, Sošić Z. Trends in preventive activities for the adult population in family medicine in Croatia: 1995-2012. Coll Antropol 2014;38 (Suppl 2):61-66.

5. Vojvodić Ž, Vrcić Keglević M. Koje smo lijekove najčešće propisivali u 2012? Med Fam Croat 2014;22 (2):42-52.

6. Vrcić Keglević M, Nelken Bestvina D, Vojvodić Ž: Petnaest najčešćih bezreceptnih lijekova koje uzimaju bolesnici: longitudinalna studija utemeljena na rutinski prikupljenim podacima. Med Fam Croat 2016;24 (1):30-41.

7. Markotic F, Jurisic D, Curkovic M, Puljiz M, Novinscak M, Bonassin K, Vrdoljak D, Vojvodic Z, Permozer Hajdarovic S, Pekez-PavliskoT, Tomicic M, Diminic-Lisica I, Fabris Ivcic S, Nejasmic D, Miosic I, Novak I, Puljak L. Sharing of prescription analgesics amongst patients in family practice: Frequency and associated factors. Eur J Pain. 2017 Dec 1. doi: 10.1002/ejp.1157.

8. Vojvodić Ž, Daus Šebeđak D. Outpatient antibiotic consumption for urinary infections in Croatia 2005 – 2014: what can be learned from utilization trends. Slov PublicHealth J 2018; 57(4):183-191.

9. Vojvodić Ž. Propisivanje antibiotika među liječnicima primarne zdravstvene zaštite u Osječko baranjskoj županiji 2003. – 2005. Magistarski rad. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2009.

10. Markotic F, Curkovic M, Pekez-Pavlisko T, Vrdoljak D, Vojvodic Z, Jurisic D, Puljiz M, Novinscak M, Bonassin K, Permozer Hajdarovic S, Tomicic M, Diminic-Lisica I, Fabris Ivsic S, Nejasmic D, Miosic I, Novak I, Puljak L. Differences in the Pattern of Non-Recreational Sharing of Prescription Analgesics among Patients in Rural and Urban Areas. Healthcare. 2021; 9(5):541. https://doi.org/10.3390/healthcare9050541

11. Vojvodić Ž. „Trends in outpatient antibiotic consumption for urinary infections in Croatia: self-evidence and controversies.“ In: Capelo JL. Selected abstracts of the IV International Caparica conference in antibiotic resistance (IC2AR 2021). Journal of Integrated Omics, 2021; 11 (1): 21-22. https://doi.org/10.5584/jiomics.v11i1.200

Sudjelovanje na kongresima:

1. prezentacija rada pod 5. na IV Konferenciji liječnika obiteljske medicine jugoistočne Europe (IV. AGP/FM SEE Conference), Ljubljana, 4.6-6.6.2015, u: Dostupno na: http://www.woncaeurope.org/content/iv-agpfm-see-conference-2015

2. prezentacija rada pod 2 na 20th WONCA Europe Conference Istanbul, 22.10-25.10.2015. Dostupno na: http://www.woncaeurope.org/content/wonca-2015-istanbul

3. prezentacija: Vojvodić Ž, Vrcić Keglević M. Consumption of statins and cardiovascular mortality in Croatia and four neighbouring countries: preliminary results, 21st WONCA Europe Conference, Copenhagen, 15.06-18.06.2016, Dostupno na: http://www.woncaeurope2016.com/images/abstracts/OP14.5.pdf

4. prezentacija: Vojvodić Ž, Daus-Šebeđak D. Antibiotic consumption for urinary tract infections in Croatia 2005 – 2014: changes in prescribing practice and antibiotic resistance, 22nd WONCA Europe Conference, Prague, 28.6. - 1.7.2017.

5. prezentacija: Vojvodić Ž, Matanović-Mimica S. Prescribing practice variability for UTI among general practitioners: physician's habits or patients' diversity. 25th WONCA Europe Conference, Berlin, 16.12. – 19.12.2020.

12 PRILOZI

1. EDUKACIJSKI ČLANAK: LIJEČENJE MOKRAĆNIH INFEKCIJA U OBITELJSKOJ MEDICINI U DOBA ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE

2. UPITNIK O RAZUMIJEVANJU KLJUČNIH PORUKA EDUKACIJE

1. EDUKACIJSKI ČLANAK:

LIJEČENJE MOKRAĆNIH INFEKCIJA U OBITELJSKOJ MEDICINI U DOBA ANTIMIKROBNE REZISTENCIJE

I. DIO: DIJAGNOSTIKA, LIJEČENJE, TERAPIJA – KLJUČNE PREPORUKE

Mokraćne infekcije – kompliciranе i nekompliciranе

Mokraćne se infekcije dijele s obzirom na patofiziološku podlogu na kompliciranе i nekompliciranе. Kompliciranе susrećemo prvenstveno u pacijenata sa strukturnim ili funkcionalnim abnormalnostima mokraćnog sustava, npr. u kateteriziranih, u bolesnika s nefrolitijazom i drugim opstruktivnim uropatijama, nakon ozljeda kralježnične moždine, u dijabetičara, pacijenata s multiplom sklerozom i sl. Mokraćne infekcije muškaraca i trudnica uobičajeno se svrstavaju u kompliciranе.

Izbor antibiotika

Odabir *najučinkovitijeg* antibiotika važan je prvenstveno u liječenju bolničkih infekcija koje su u pravilu ozbiljnije jer su pacijenti znatno oslabljenog imunosnog odgovora. U obiteljskoj je medicini važniji odabir *najprikladnijeg* antibiotika prema smjernicama s obzirom na klinički kontekst u kojem se javlja – ima li bolesnik prethodne ponavljajuće infekte i jesu li prisutni komplicirajući čimbenici (urinarni kateter, opstruktivne uropatije i sl). Radi se, dakle, o dvama različitim pristupima u farmakoterapiji i ta je razlika razumljiva ako smo svjesni specifičnosti rada u bolničkoj i izvanbolničkoj sredini.

Radi smanjenja bakterijske rezistencije, najvažniji je korak izbjegavanje propisivanja antibiotika u što većem broju slučajeva. *Izostavljanje antibiotika* (bez rizika i opasnosti po zdravlje pacijenta) mnogo je lakše izvodivo u izvanbolničkoj sredini i najpogodnija je strategija pristupa u obiteljskoj medicini.

Neke zemlje (Švedska, Francuska, V. Britanija) uspjele su smanjiti propisivanje antibiotika poboljšanjem propisivačke prakse i to bez povećanja hospitalizacija i troškova zdravstvene zaštite [1]. U nedavno publiciranom (2018.) izvještaju SZO-a o globalnoj proširenosti rezistencije, inače prvom te vrste, zabilježene su velike varijacije među nekim zemljama. U Egiptu je npr. rezistencija *E. coli* iz uzoraka urina iznosila 100 % prema ceftriaksonu, u Finskoj samo 5 %. U Njemačkoj je samo 15 % izolata *K. pneumoniae* iz uzoraka krvi bilo rezistentno na ciprofloksacin, u Latviji oko 60 % [2]. Ti podatci dodatno potvrđuju važnost striktnog provođenja nacionalne strategije propisivanja antibiotika, odnosno stvaranja mehanizama kontrole propisivanja u zemljama gdje kontrola nije čvrsto ukorijenjena.

Simptomi i dijagnostika mokraćnih infekcija

Simptomatologija mokraćnih infekcija nije se promijenila još od Hipokrata: dizurija, polakizurija, nokturija, pojačani nagon na mokrenje, urgencija te eventualno hematurija i piurija. Na komplikaciju jednostavne infekcije upućuju bol u lumbalnom području, febrilitet i tresavica. Mikroskopska analiza mokraće definitivno potvrđuje dijagnozu.

Najveću prediktivnu vrijednost imaju simptomi u kombinaciji s test-trakom i mikroskopskim pregledom sedimenta. Prisutnost deset i više leukocita u kubnom mililitru necentrifugiranog urina dobivenog srednjim mlazom označava signifikantnu piuriju i gotovo je isključivo vezana uz mokraćnu infekciju. Test-traka, kao semi-kvantitativna metoda, upućuje samo na prisutnost povećanog broja leukocita u urinu (leukocitna esteraza 1, 2 ili 3). Leukociti u urinu upućuju na povećanu upalnu aktivnost, ali ne potvrđuju infekciju. Piurija kao zasebna pojava (bez simptoma) ima nisku pozitivnu prediktivnu vrijednost, međutim njezina odsutnost gotovo potpuno isključuje infekciju (visoka negativna prediktivna vrijednost 90 %) [3]. Uretritis žena i muškaraca razlikuje se od mokraćne infekcije prvenstveno simptomatologijom (vaginalni iscjedak i svrbež, bol pri spolnom odnosu te odsutnost učestalog mokrenja i urgencije).

Test leukocitne esteraze (LE) (sugerira piuriju) i nitrita (proizvode ih bakterije u urinu) najčešće su dovoljni za potvrdu dijagnoze. Međutim ako je nalaz LE i nitrita negativan ili diskordantan (pozitivna leukocitna esteraza, negativni nitriti ili obrnuto), uz prisutne simptome, potrebno je napraviti i sediment urina. U praksi se kod nas najčešće određuje i test-traka i sediment (kompletna pretraga urina) što je svakako preporučljivo.

Urinokultura je najčešće nepotrebna u nekompliciranih infekcija jer terapijski odgovor na primijenjeni antibiotik nastupa prije nego što su rezultati gotovi.

Indikacije za urinokulturu jesu:

(1) sumnja na pijelonefritis, kompliciranu infekciju ili ponavljajuću infekciju nepovezanu sa spolnom aktivnošću
(2) urinarni infekti kod pacijenata s alergijom na antibiotike prvog izbora
(3) urinarni infekti kod pacijenata sa sumnjom na rezistentne bakterije.

Urinokultura se rutinski provodi u trudnica s asimptomatskom bakteriurijom te prije uroloških zahvata. Prisutnost 10^5 ili više bakterija po mililitru urina dobivenog metodom čistog srednjeg mlaza označava signifikantnu bakteriuriju. U žena s akutnom dizurijom i piurijom prisutnost već 10^2 bakterija/ mL ima dokaznu vrijednost. Porast više vrsta bakterija u jednoj urinokulturi označava kontaminaciju.

Radiološke pretrage, uključujući CT i ultrazvuk, u većini slučajeva nisu indicirane, s izuzetkom pijelonefritisa uz perzistentnu lumbalnu bol i povišenu temperaturu i nakon 72 sata od početka primjene antibiotika, radi isključivanja perinefritičkog ili intrarenalnog apscesa (UZV bubrega). Stariji muškarci s ponavljajućim infekcijama donjih mokraćnih putova zahtijevaju detaljnu urološku obradu radi isključivanja prostatitisa ili opstruktivnih uropatija (striktura, kamenaca i sl.).

Nekomplicirani cistitis žena generativne dobi

Dijagnoza se najčešće postavlja samo temeljem simptoma: dizurije (bol pri mokrenju), uz urgenciju, učestalo mokrenje, suprapubičnu bol ili hematuriju. Potvrđuje se nalazom piurije. U

mlađih žena izvan trudnoće urinokultura nije potrebna, već samo ako je dijagnoza nesigurna, u trudnica te u rekurentnih infekcija.

Širenje rezistencije bakterijskih uzročnika prema tadašnjim antibioticima prve linije (kotrimoksazol, fluorokinoloni i cefalosporini) započelo je intenzivnije 90-ih godina prošlog stoljeća i potaknulo je preispitivanje temeljnih preporuka u pogledu asimptomatske bakteriurije te definicije urinarnog infekta. Antibiotici se danas primjenjuju empirijski [4, 5] temeljem simptoma, test-trake i sedimenta. Antibiotici su prvog izbora trimetoprim-sulfametoksazol (kotrimoksazol) uz nitrofurantoin i fosfomicin [5]. Fluorokinoloni i beta-laktami nisu više lijekovi prvog izbora ni u međunarodnim ni u ISKRA-inim smjernicama.

Rekurentne infekcije

Liječenje rekurentnih infekcija predstavlja veći izazov. Ponavljajuće urinarne infekcije definiraju se kao dvije ili više epizoda u šest mjeseci ili tri ili više godišnje [6], no s kliničkog aspekta svaka ponovna infekcija nakon prethodne (liječene antibioticima) potencijalno je rekurentna i zahtijeva poseban pristup [6].
Učestalost ponavljanja i predisponirajući čimbenici variraju od pacijenta do pacijenta (infekcije s duljim razmacima ili višestruke epizode u kratkom slijedu, nastup nakon spolnog odnosa ili neovisno o njemu i sl.) [7,8]. Najčešće se ipak susreću u mladih, zdravih, spolno aktivnih žena bez anatomskih i funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava. Prema podatcima iz literature, 25 % (po nekim izvorima i do 50 %) žena s nekompliciranim cistitisom ima povremene ponavljajuće infekcije unutar godinu dana od prve. Oko 3 – 5 % žena ima uporne učestale reinfekcije nakon prve epizode. Rekurentne infekcije mogu biti reinfekcije i relapsi.

Reinfekcije (80 %) se javljaju nekoliko tjedana nakon potpune eradikacije prethodnog uzročnika i uzrokovane su najčešće istim sojem bakterije (ali moguće je i nekim drugim sojem) koja je uzrokovala prethodnu upalu. Između prve infekcije i reinfekcije urinokultura je sterilna. Ulazni je put kroz uretralni meatus, a izvor fekalne bakterije. *Relapsi* (20 %) nastaju unutar dva tjedna od prve epizode i označavaju neuspjeh terapije. Češće se susreću nakon pijelonefritisa, u pacijenata s opstruktivnim uropatijama (kamenci, strukturne abnormalnosti) ili s kroničnim prostatitisom. Uzrokuje ih uzročnik iste vrste i soja kao i pri prvoj infekciji.

Čimbenici koji povećavaju rizik reinfekcija jesu: vaginalna kolonizacija uropatogenim bakterijama, učestalost spolne aktivnosti, upotreba spermicida, novi seksualni partner, prva epizoda uroinfekcije s 15 godina ili manje u anamnezi te obiteljska anamneza učestalih infekcija. Rizični su čimbenici u postmenopauzi urinarna inkontinencija, cistokela ili rezidualni urin na UZV mjehura te učestale infekcije prije menopauze u anamnezi.

Upućivanje urologu

U većine rekurentnih infekcija obično nije potrebna urološka obrada, osim ako se ne sumnja na strukturne ili funkcionalne poremećaje. Indikacija za upućivanje jesu:

(1) višestruki relapsi istom bakterijskom vrstom i sojem
(2) ponavljajuće infekcije uzrokovane *Proteus spp.* – radi isključivanja nefrolitijaze.

Zašto su nitrofurantoin i fosfomicin lijekovi prvog izbora u nekompliciranom cistitisu

Akutni je nekomplicirani cistitis relativno bezopasan i predvidivog tijeka u kojem u 25 % – 42 % slučajeva nastupa spontano smirivanje simptoma i bez terapije. Učestalost je pijelonefritisa

vrlo niska. Prema jednoj metaanalizi nije bilo značajne razlike u riziku pijelonefritisa među liječenim i neliječenim nekompliciranim cistitisima (OR 0.33, CI 0,04 – 2,70) [9]. Međunarodne smjernice, poput IDSA (*Infectious Disease Society of America*), ističu važnost kolateralne štete (selekcije rezistentnih bakterija) pri razmatranju antimikrobnog liječenja. Prvi izbor u IDSA smjernicama jesu stariji antibiotici, niskog potencijala stvaranja rezistencije – nitrofurantoin, fosfomicin i pivmecilinam (nije registriran u Hrvatskoj). Premda im je učinkovitost nešto slabija od fluorokinolona, imaju prioritet zbog činjenice da znatno manje induciraju bakterijsku rezistenciju.

Nitrofurantoin je u Hrvatskoj registriran u makrokristaliničnom obliku što znači da ga uvijek treba dozirati u intervalima od šest sati. Prve četiri doze korisno je udvostručiti – svakih šest sati dvije kapsule 50 mg, zatim svakih šest sati jedna kapsula. Trajanje je terapije standardno sedam dana [10], a prema novijim urološkim smjernicama pet dana [11]. Taj pouzdan i vrlo učinkovit lijek upotrebljava se već gotovo 65 godina (sintetiziran u mikrokristaliničnom obliku 1952. g.) i predstavlja izvrsnu mogućnost prvog izbora u žena, djece, trudnica u prva dva trimestra, a isto tako i u muškaraca s infekcijom donjih mokraćnih putova (SIGN smjernice, 2012) [12], uz prethodno isključivanje prostatitisa (suprapubična bol, povišena temperatura) [12]. Mehanizam je djelovanja trostruk: inhibicija ribosomalne translacije, oštećenje bakterijske DNA te interferencija s Krebsovim ciklusom što je vjerojatno i glavni razlog njegove dugotrajne učinkovitosti. Proizvodi se u dvama oblicima: makrokristaliničnom, u dozama od 50 mg (registriran u Hrvatskoj kao Ninur), s doziranjem svakih šest sati te makrokristalinično-monohidratnom, 100 mg (registriran u Njemačkoj, V. Britaniji, SAD-u), s doziranjem svakih 12 sati. ISKRA-ine smjernice pak preporučuju doziranje svakih 12 sati (ili osam sati u zadnjoj reviziji) što za makrokristalinični pripravak (Ninur) s poluvremenom eliminacije od 0,5 – 1 sat [10] ni u kojem slučaju nije dovoljno za održavanje učinkovitih baktericidnih koncentracija u urinu. Posebno je koristan u infekcijama udruženima s kateterima. Djeluje prema većini gram-negativnih uzročnika (s izuzetkom *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus spp*) te prema enterokokima. Djeluje i na vankomicin-senzitivne (VSE) i na vankomicin-rezistentne enterokoke (VRE). U bolničkim kateter-infekcijama najčešći su uzročnici *E. coli* i enterokoki (VRE i VSE) prema kojima je sačuvao djelotvornost desetljećima [13-15].

Nitrofurantoin je za sada i jedini peroralni antibiotik učinkovit prema višestruko rezistentnim uzročnicima (multidrug resistant Gram-negative bacteria, MDR), uključujući ovdje i kinolon rezistentne i beta-laktam rezistentne sojeve poput ESBL producirajućih *E. coli* i *K. pneumoniae* (ESBL – „extended spectrum beta lactamase“) [16]. To je i dodatan razlog zašto ga treba pravilno dozirati, odnosno izbjegavati dulje intervale (svakih osam sati ili svakih 12 sati) što se često susreće u praksi. Doziranje se treba smanjiti jedino pri kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji (svakih 8 ili 12 sati), no i ovdje se pokazao učinkovitim [17]. Uspješna eradikacija uzročnika zabilježena je i pri glomerularnoj filtraciji ispod 30 mL/min. [17].

Fosfomicin ima širok spektar djelovanja protiv stafilokoka, enterokoka, *Haemofilus spp* te većine gram-negativnih bakterija, uključujući i 95 % sojeva ESBL producirajuće *E. coli*. Primjenjuje se jednokratno, uvečer, u pojedinačnoj dozi 2 ili 3 grama. Pacijenti ga izvrsno prihvaćaju zbog jednokratne primjene i dobre podnošljivosti. Kod rekurentnih i/ili rezistentnih infekcija može se davati i 2 – 3 tjedna, svaki drugi dan, ali i svakodnevno. Maksimalno trajanje primjene nije ograničeno i ovisi o nalazima urinokulture. U kliničkim pokusima primjenjivan je svakodnevno u liječenju kroničnog prostatitisa u trajanju od nekoliko tjedana [18] pa do nekoliko mjeseci [19-20], u infekcija s ESBL producirajućom *E. coli* rezistentnom na

ciprofloksacin i beta-laktame. Najčešća su nuspojava bile učestale rijetke stolice. Primjena svaki drugi ili treći dan tijekom dva tjedna nije uspjela iskorijeniti ESBL producirajuću *E. coli*, nego tek nakon tri mjeseca [18]. U bolničkim se uvjetima primjenjuje parenteralno, najčešće u kombinaciji s karbapenemima.

ESBL rezistencija *E. coli* označava neosjetljivost na većinu beta-laktama (ko-amoksiklav, cefuroksim, cefiksim, ceftibuten itd) te ko-trimoksazol. U bolnicama se infekcije kinolon-rezistentnim i ESBL producirajućim enterobakterijama liječe karbapenemima (meropenem, imipenem, ertapenem).

U zaključku se može reći:

(1) Nitrofurantoin i fosfomicin (pri pravilnom doziranju) i danas su učinkovite alternative protiv višestruko rezistentne („multi-drug resistant“, MDR) *E. coli* i drugih enterobakterija, dok su cefalosporini prve, druge i treće generacije te fluorokinoloni neučinkoviti.
(2) *E. coli* jest ne samo najčešći uzročnik urinarnih infekcija [21], već i najčešći rezistentni uzročnik.

U nedavno publiciranoj danskoj studiji rezistencija *E. coli* u izvanbolničkoj sredini na najmanje jedan antibiotik iznosila je 45 % izolata, od toga na dva ili više antibiotika 27,6 % [22]. Budući da je Danska zemlja u kojoj se detaljno planira i provodi nacionalna strategija propisivanja antibiotika, a isto tako prati i rezistencija, može se samo pretpostaviti kako je u drugim zemljama gdje su sustavno praćenje i analiza potrošnje slabiji. U Hrvatskoj se rezistencija sustavno prati za sada samo na nacionalnoj razini (nacionalne stope rezistencije) i bez razdvajanja bolničkih i izvanbolničkih uzoraka [23].

(3) U navedenom istraživanju nije bilo razlike u rezistenciji između kompliciranih i nekompliciranih mokraćnih infekcija [22].

Iz tog ponovno slijedi (kako je navedeno ranije) da rutinsko određivanje urinokulture prije propisivanja antibiotika nema praktičnu važnost (u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) te se empirijska terapija može slobodno započeti nekim od urinarnih antibiotika s niskim potencijalom stvaranja rezistencije, a zatim naknadno eventualno korigirati mikrobiološkim nalazom i osjetljivošću na antibiotike.

Problematičnost primjene fluorokinolona i cefalosporina

a) Fluorokinoloni

Rezistencija na fluorokinolone nosi dvostruku opasnost:

(1) Rezistencija na jedan fluorokinolon znači praktički rezistenciju na sve unutar skupine (ciprofloksacin, norfloksacin, levofloksacin itd) zbog zajedničkog mehanizma nastanka (točkasta kromosomska mutacija kojom se mijenja ciljni enzim – topoizomeraza) te horizontalnog prijenosa gena rezistencije [24-25].
(2) Rezistencija na fluorokinolone usko je povezana s **ESBL rezistencijom enterobakterija** (produkcijom beta-laktamaza proširenog spektra) što znači da su sojevi neosjetljivi na kinolone istodobno neosjetljivi i na gotovo sve beta-laktame (amoksicilin-klavulansku kiselinu, cefaleksin, cefuroksim, cefiksim, ceftibuten itd.) te ko-trimoksazol. Slučajevi fluorokinolonske rezistencije učestalije se opisuju početkom 1990-ih godina, dok je ESBL rezistencija nešto „starija“ (krajem 1970-ih). Prema jednom sustavnom pregledu [26],

fluorokinolonska rezistencija enterobakterija bila je potpuno nepoznat pojam (< 1 %) i u bolnicama i u izvanbolničkoj sredini do otprilike sredine 90-ih godina. Nakon toga njezina učestalost postupno raste od 1,2 % u 1998., preko 2,5 % u 2001. do 20 % u 2009., posebno u starijoj populaciji smještenoj u ustanovama za njegu. Ta rezistencija znatno varira u nekim sredinama (izvanbolničke ili bolničke infekcije) te s obzirom na prisutnost ili odsutnost ESBL tipa rezistencije. Učestalost fluorokinolonske neosjetljivosti kretala se od 10 % u ESBL negativnih sojeva, *preko 70 % u ESBL pozitivnih sojeva iz nekompliciranih izvanbolničkih infekcija (cistitisa) do 90 % sojeva u pacijenata s kompliciranim infekcijama*. ESBL tip rezistencije također je znatno varirao – od 2,6 % do 100 % [26]. Usku povezanost tih dvaju tipova rezistencije pokazali su i drugi radovi [27-29].

(3) Kinoloni su imali vrlo visoku učinkovitost u kontroliranim kliničkim pokusima iz 1980-ih godina (gotovo 100%-tna eradikacija), no danas znamo da to treba prihvatiti s velikim oprezom jer je kinolonska rezistencija tada bila potpuno nepoznata. Danas je mnogo važniji njihov nepovoljan dugoročni učinak s obzirom na visok potencijal stvaranja rezistencije koji je među najvišim od poznatih antibiotika.

(4) Kinoloni se preporučuju kao lijekovi izbora u muškaraca s cistitisom i akutnim prostatitisom i u domaćim i u međunarodnim smjernicama. Neke smjernice pak odustaju od ove preporuke (slučajevi 4., 14., „Dodatak“). Preporuka za propisivanje ciprofloksacina vjerojatno je refleksija stručnih stavova iz idiličnog razdoblja uvođenja kinolona kada je učinkovitost bila 100%-tna, a rezistencija gotovo nepoznata. U sadašnjem bi trenutku obiteljskim liječnicima mnogo više pomogla informacija o lokalnom stupnju (izvanbolničke) kinolonske rezistencije *E. coli* jer bi mogli s većom sigurnošću propisivati ciprofloksacin, nitrofurantoin [12] ili kotrimoksazol.

b) Cefalosporini

Sve navedeno o fluorokinolonima može se primijeniti i na cefalosporine kao skupinu. Penicilini i cefalosporini djeluju, izravno ili neizravno, na inhibiciju sinteze mureina, esencijalne komponente bakterijskog staničnog zida. Učinkovitost im se smanjivala širenjem rezistencije, slično kao u kinolona. Enterobakterije koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) izolirane su prvi put još 1979. g.

Može se, dakle, zaključiti kako se cjelokupna terapijska strategija promijenila od ranije obvezne mikrobiološki dokazane eradikacije uzročnika u svakog pa i najjednostavnijeg sporadičnog cistitisa prema procjeni treba li uopće propisati antibiotik ili ne treba svakom pacijentu.

Smanjenje potrošnje fluorokinolona izravno je povezano sa smanjenjem učestalosti kinolonske rezistencije kao što je pokazala studija iz Izraela iz 2009. g. U okrugu Sharon, s populacijom oko 167 000 stanovnika, promatrali su u razdoblju od 4,5 godine (2000. – 2004.) potrošnju kinolona i učestalost kinolonske rezistencije enterobakterija te utvrdili povezanost između potrošnje i rezistencije gotovo matematičkom preciznošću [30]. Smanjenje potrošnje za 1000 definiranih dnevnih doza (DDD) pratilo je smanjenje rezistencije u prosjeku 1,16 %.

Preporuke za antimikrobnu terapiju ISKRA-inih smjernica (ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike)

ISKRA-ine smjernice (u prvoj inačici iz 2007. te izmjenama i dopunama iz 2014.) [31,32] u liječenju mokraćnih infekcija preporučuju ispravno kao lijek izbora u nekompliciranih cistitisa nitrofurantoin, a od 2014. i fosfomicin. U kompliciranih infekcija u preporukama dominiraju fluorokinoloni. Ukupno se kao lijekove prve i druge linije nabraja deset antibiotika, podijeljenih u četiri skupine:

1. beta-laktami (ko-amoksiklav i cefalosporini: cefaleksin, cefuroksim, cefiksim i ceftibuten)

2. ko-trimoksazol

3. fluorokinoloni (norfloksacin i ciprofloksacin) te

4. antibiotici s niskim potencijalom stvaranja rezistencije (nitrofurantoin i fosfomicin) [32],

a u bolničkom liječenju još i gentamicin (koji se koristi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti) te netilmicin, ceftazidim i drugi, prema nalazima urinokulture i hemokulture.

Premda su nitrofurantoin i fosfomicin lijekovi izbora u akutnom sporadičnom cistitisu, doziranje je nitrofurantoina suboptimalno.

Potrošnja je ciprofloksacina, prema podatcima HALMED-a, u stalnom porastu unatoč restrikciji u propisivanju (prema smjernici u listi lijekova HZZO-a samo po preporuci bolničkog specijalista) [33]. U desetogodišnjem razdoblju (2005. – 2014.) propisivanje kinolona poraslo je 32,3 %, najviše na račun ciprofloksacina. Oba kinolona (norfloksacin i ciprofloskacin) imali su u 2014. stopu potrošnje 1,47 DDD/1000 stanovnika/dnevno, dok je nitrofurantoin („lijek prvog izbora“ prema smjernicama!) imao stopu samo 0,8 DDD/1000 stanovnika/dnevno [33].

KLJUČNE PREPORUKE

1. Fluorokinolone treba izbjegavati jer
i) bakterije brzo razvijaju rezistenciju na cijelu skupinu,
ii) bakterije rezistentne na fluorokinolone postaju vrlo brzo rezistentne i na sve beta-laktame.

2. Nitrofurantoin treba propisati u svim situacijama kad razmatramo primjenu antibiotika: i kod nekompliciranog cistitisa (ako se procijeni da je potreban antibiotik) i kod kompliciranih infekcija, tj. kateteriziranih pacijenata, dijabetičara, muškaraca, trudnica, djece itd., ali i kod rekurentnih infekcija jer je učinkovit i prema osjetljivim i prema rezistentnim sojevima *E. coli*. Iz tog slijedi – ako u antibiogramu dobijemo rezistenciju *E. coli* ili *Klebsiella* na ciprofloksacin – trebamo propisati nitrofurantoin (u odgovarajućoj dozi, svakih šest sati).

Tijekom terapije nitrofurantionom trebamo svakako pratiti eventualne nuspojave, međutim samo strah od nuspojava ili nesigurnost u odabiru doze kod smanjene bubrežne funkcije ne smije biti razlog izbjegavanja tog dragocjenog i učinkovitog lijeka.

3. Ako je u antibiogramu pronađena rezistencija na ciprofloksacin, a održana osjetljivost na beta-laktame, npr. cefuroksim, bolje je ipak propisati nitrofurantoin ili fosfomicin, čak i ako nisu naznačeni u antibiogramu.

4. U odlučivanju o primjeni nekog antibiotika prioritet treba imati nepovoljan <u>dugotrajan učinak na mikrobnu floru</u> u odnosu na podnošljivost, nuspojave ili „pogodnost" doziranja. Liječnici često smatraju da će uzimanjem antibiotika jednom ili dvaput dnevno pacijenti biti mnogo zadovoljniji i suradljiviji, no to „pravilo" ne vrijedi u slučaju mokraćnih infekcija, odnosno antibiotske terapije općenito.

Usporedba izvanbolničke potrošnje antibiotika za sustavnu primjenu (ATK J01) već spomenute Danske i naše zemlje u 2014. pokazuje kako bi potrošnja antibiotika u nas trebala izgledati na godišnjoj razini: općenito manje antibiotika, manje fluorokinolona i cefalosporina, a više nitrofurantoina [34]. Prikazane su stope potrošnje u DDD/1000 stanovnika/dnevno. Pitanje je zašto se u Danskoj izbjegava upotreba cefalosporina (prve, druge i treće generacije)?

	DANSKA	HRVATSKA
Ukupno AB (ATK J01)	15.9	21.4
penicilini	10.5	11.6
cefalosporini	**0**	**2.8**
sulfonamidi	0.8	0.7
kinoloni	**0.5**	**1.5**
nitrofurant	0.48	0.785
fosfomicin	0.16	0

II. DIO: PRIKAZI SLUČAJEVA

Slučaj 1.

Asimptomatska piurija u pacijentice starije životne dobi

Pacijentica D. M., 77 god. Nalaz urina iz prosinca 2017.: LE 3, nitriti 0, proteini 0, krv 0, u sedimentu *mnogo* leukocita, 3 – 5 eritrocita. Nema tegoba. Nije dijabetičar, u anamnezi nema podataka o rekurentnim cistitisima, pijelonefritisima ili urolitijazi. Dijagnoza: asimptomatska piurija. Posavjetovana o odgovarajućoj hidraciji. Kontrola urina za 3 mj., u slučaju pojave bilo kakvih tegoba, ranije.

Komentar: Optimalna hidracija nije precizno definirana – ovisi o dobi pacijenta, tjelesnoj aktivnosti, godišnjem dobu. Osobe sklone bubrežnim kamencima trebaju uzimati 2 do 2,5 litre tekućine (voda, mlijeko i mliječni proizvodi, čajevi) dnevno. Dnevni unos tekućine u prosječnoj je populaciji većinom daleko ispod te količine. Budući da nije lako održavati visok unos

tekućine u svim okolnostima (prezauzetost poslovima i obavezama, smjenski rad, putovanja na udaljena radilišta i sl), svojim pacijentima savjetujem da uzimaju 2,5 – 3 litre bar jednom tjedno ili najviše jednom u dva tjedna.

Slučaj 2.

Propisivanje antibiotika temeljem simptoma u mlađe pacijentice

Pacijentica S. N., 19 godina. Dana 24. 1. 2018. propisan trimetoprim-sulfametoksazol (Sulotrim 960) zbog bolova i pečenja pri mokrenju. Antibiotik uveden samo temeljem simptoma, bez mikroskopske analize urina i urinokulture. Dana 6. 2. 2018. kontrola urina nakon sedmodnevne terapije Sulotrimom: LE 1, nitriti 0, krv 0. Sediment 8 – 10 L, 1 – 2 E, malo. I dalje osjeća povremenu bol i nelagodu prilikom mokrenja. Učinak je kotrimoksazola nesiguran jer urin nije pregledan prije uvođenja terapije. Negira urgenciju, vaginalni svrbež i iscjedak.

Komentar: Urinokultura nije zatražena ni prije ni nakon liječenja, a također nije određen drugi antibiotik uglavnom zbog umjerenih simptoma i relativno sigurnog nalaza urina (8 – 10 L). Posavjetovana o odgovarajućoj hidraciji, uzimanju čaja od brusnice. Kontrola urina za 1 mjesec, po potrebi ranije. Prethodna uroinfekcija 15. 9. 2016. – uzimala norfloksacin 400 mg.

Slučaj 3.

Terapija fosfomicinom u pacijenta s trajnim kateterom i kroničnim prostatitisom

Pacijent N. V., 73 god. Otežano pokretan nakon dva moždana udara (1999. i 2003.), s ljevostranom hemiparezom, hoda uz pomagalo (hodalica), opskrbljen trajnim kateterom od 2014. Supruga navodi da se od 5. 2. 2018. žali na jaku suprapubičnu bol, kateter bio začepljen bjelkastim naslagama, ali je navečer postao opet prohodan. Inače uzima vrlo malo tekućine, unatoč savjetu liječnika. Zadnja promjena katetera po obiteljskom liječniku 31. 1. 2018. Započeo s uzimanjem nitrofurantoina (Ninur) 6. 2. 2018., svakih 6 sati 2 kapsule prvi dan [9, 10], zatim svakih 6 sati 1 kapsula. Prethodno uzimao isti lijek od 19. 1. – 26. 1. 2018.

Uzet uzorak mokraće za urinokulturu iz katetera. Porastao *P. aeruginosa* – osjetljiv na piperacilin+tazobaktam, ceftazidim i cefepim, rezistentan na ciprofloksacin, gentamicin. U terapiju uveden fosfomicin (vidi: „Problematičnost primjene fluorokinolona i cefalosporina“ str.6, preporuka 3., str 8.) jednom dnevno svaki drugi dan navečer, tijekom 8 dana (4 doze). Nakon terapije nalaz kontrolnog urina 15. 2. 2018: LE 1, nitriti 1, proteini 1, eritrociti 2, sediment: 10 – 15 leukocita, 10 – 15 eritrocita, mnogo bakterija. Urinokultura 15. 2. 2018. sterilna. Osjeća se bolje nakon te terapije, kateter prohodan. Od nuspojava navodi nekoliko rijetkih stolica dnevno. Zaključak – antibiotik je uspio reducirati broj *Pseudomonas* kolonija u urinu pacijenta s kateterom.

Komentar: Antibakterijski spektar fosfomicina obuhvaća stafilokoke, enterokoke, uključujući i višestruko rezistentne sojeve (VRE), *Haemophilus spp*. i većinu enteričkih gram-negativnih bakterija (*E. coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp i Serratia spp*.) uključujući i ESBL producirajuće sojeve. Premda *Pseudomonas spp*. ima umjerenu aktivnost, s vrlo varijabilnim MIK između i 4 i > 512 mg/L [35]. Neučinkovit je ako je *Pseudomonas* nosilac FosA gena rezistencije. U suprotnom slučaju (bez FosA gena) može se koristiti u liječenju akutnog nekompliciranog cistitisa.

Pacijent N. V. ima kronični cistitis (kateter-pridružena infekcija). Egzacerbacija cistitisa i pridruženi prostatitis teško se liječe zbog slabe penetracije većine antibiotika u prostatično tkivo. Izbor je antibiotika ograničen, a dugotrajno liječenje (4 – 6 tjedana) se (prema smjernicama) provodi fluorokinolonima. Fluorokinoloni, odnosno ciprofloksacin i danas su lijek izbora za kronični prostatitis, no ta je preporuka problematična zbog rasprostranjenosti višestruko rezistentnih gram-negativnih bakterija (MDR-GNB) [36]. Fosfomicin, pak, pokazuje izvrsnu prodornost u prostatično tkivo te se može davati i u toj indikaciji [37-38], uz napomenu da u literaturi nema sustavnih pregleda ili metaanaliza o tom problemu.

Kontrolni urin 10. 5. 2018.: LE 3, nitriti 1, proteini 1, eritrociti 1, sediment: masa L, 8 – 10 E, masa bakterija. Budući da je trenutačno bez tegoba, posavjetovan je da uzima što više tekućine te da se odmah javi u slučaju pojave temperature, bolova, pečenja, bjelkastog taloga u vrećici za urin ili neprohodnosti katetera. Sljedeća promjena katetera 25. 5. 2018. Dugotrajna antimikrobna terapija za sada nepotrebna.

Slučaj 4.

Asimptomatska piurija u pacijenta starije životne dobi, slučajan nalaz

Pacijent J. P., 69 god. Na rutinskom laboratoriju 23. 1. 2018. imao patološki nalaz urina (LE 1, nitriti 1, proteini 1, sediment: 10 – 15 L, 1 – 2 E, dosta bakterija). Mokri uredno, negira bilo kakve tegobe. Liječi se od kroničnog srčanog zatajenja, nije dijabetičar. Noću ne ustaje zbog mokrenja ili vrlo rijetko. Propisan ko-trimoksazol 960 mg, 2 x na dan kroz 7 dana zbog patološkog nalaza urina. Kontrolni urin 1. 2. 2018. pokazao uredan nalaz (LE, nitriti 0, proteini – 1, sediment: 3 – 5 E, 1 – 2 L, malo bakterija). Zaključak: uspješan ishod terapije ko-trimoksazolom. Sljedeća kontrola urina za tri mjeseca, u slučaju tegoba i ranije.

Slučaj 5.

Asimptomatska piurija u pacijenta starije životne dobi

Pacijent R. B., 74 god. Pri rutinskom laboratoriju pronađen patološki nalaz urina: LE 1, nitriti, proteini, hemoglobin – negativni. Sediment 8 – 10 L, 1 – 3 E, malo bakterija. U biokemijskim parametrima kreatinin 117 (ima kronično zatajenje bubrega unazad pet godina – u stabilnoj fazi), kalij 5,3, PSA 1,2. Nema dijabetes ni podataka o pijelonefritisu ili urolitijazi u anamnezi, nije adipozan. Nema tegoba s mokrenjem, učestalo mokrenje, urgenciju, slab mlaz. Noću ustaje mokriti 1 – 2 x, a vrlo često spava cijelu noć bez potrebe za pražnjenjem mjehura. Posavjetovan o uzimanju mnogo tekućine, čaja od koprive. Kontrola urina za šest mjeseci, po potrebi ranije.

Slučaj 6.

Kompliciran cistitis u pacijentice s dijabetesom

Pacijentica P. M., 70 godina, dijabetičarka na inzulinu. Unazad 3 – 4 dana žali se na nelagodu i laganu suprapubičnu bol, učestalo mokrenje, pečenje pri mokrenju. Urin 15. 2. 2018: LE 2, glukoza u urinu 3, nitriti, proteini, hemoglobin negativni. Sediment: dosta leukocita, 1 – 2 eritrocita, dosta bakterija. Mokraćne infekcije ima otprilike jednom godišnje, posljednji put imala taj problem prije godinu i pol. Obično dobro reagira na terapiju nitrofurantoinom te trimetoprim-sulfametoksazolom. U terapiju uveden ko-trimoksazol 2 x 960 mg kroz 7 dana. Kontrolni urin dva dana nakon prestanka terapije (23. 2. 2018): LE 0, glukoza u urinu 3, bez

nitriturije, proteinurije, hemoglobinurije. Sediment: 1-2 L, 1-2 E. Sljedeća kontrola urina za 3 mjeseca, u slučaju tegoba ranije.

Slučaj 7.

Cistitis u pacijentice starije životne dobi. U anamnezi više epizoda pijelonefritisa, nefrolitijaza

Pacijentica D. M., 76 godina. Žali se na bol u donjem dijelu leđa te bol i pritisak u donjem dijelu trbuha, pečenje pri mokrenju unazad 3 – 4 dana. Prije 25 i 28 godina imala upale bubrega na podlozi nefrolitijaze, u obama navratima kratkotrajno hospitalizirana. Nakon toga u nekoliko navrata liječena od akutnog cistitisa ko-trimoksazolom i norfloksacinom. Posljednja epizoda urinarnog infekta prije tri godine. Jednom godišnje obavlja kompletan laboratorij s urinom u sklopu preventivnih pregleda te se tom prilikom redovito pronalazi asimptomatska piurija. Posljednji bakteriološki pregled urina obavila prije 8 – 9 godina. Dana 15. 2. 2018. u urinu LE 1, nitriti, proteini, hemoglobin – negativni. U sedimentu: 10 – 15 L, 1 – 2 E, nešto bakterija. Posavjetovana da uzima dosta tekućine te povremeno ibuprofen 600 mg radi olakšanja tegoba. Sljedeća kontrola urina za tri mjeseca, po potrebi ranije.

Slučaj 8.

Nekomplicirani cistitis u muškarca, liječenje započeto samoinicijativno

Pacijent B. B., 42 godine. Prilikom posjete obiteljskom liječniku 14. 2. 2018. navodi da od prije dva dana ima nelagodu i pritisak u donjem dijelu trbuha (suprapubično?) te povremeno probadanje. Uzeo ibuprofen, nakon čega je bol popustila. Dan prije kontaktiranja obiteljskog liječnika osjetio intenzivniju bol i pečenje prilikom mokrenja. Slične tegobe imao je i prije 14-ak dana. Tada je samoinicijativno uzeo antibiotik koji mu je ostao od prethodne respiratorne infekcije (cefuroksim 500) te ga koristio 6 dana, prekinuvši 6 dana prije kontaktiranja obiteljskog liječnika. Za vrijeme uzimanja cefuroksima tegobe su malo popustile. Obiteljski liječnik propisao ibuprofen 600 mg te izdao uputnicu za mikrobiološku pretragu urina, test-traku i sediment, uz savjet da uzima dosta tekućine. Na kontroli 16. 2. 2018. nalaz urina uredan (LE, nitriti, hemoglobin negativni, sediment: 1 – 2 L, 2 – 3 E, nešto bakterija), urinokultura 17. 2. 2018. sterilna. Sljedeća kontrola urina za 6 mjeseci.

Slučaj 9.

Pacijent s cistostomom

Pacijent P. LJ., 82 god. Zbog stenoze uretera nakon traume zdjelice (2016.), izvedena je cistostoma na prednjoj trbušnoj stijenci te postavljen trajni kateter. Kateter se mijenja svaka tri tjedna po obiteljskom liječniku. Samostalno je pokretan, svjestan, kontaktibilan, suradljiv prema uputama liječnika, uzima dosta tekućine.

Povremeno, kod otežanog otjecanja mokraće, uzimao nitrofurantoin (svakih 6 sati 2 kapsule prvi dan, zatim svakih 6 sati jednu) kroz 8 dana. Unazad 3 – 4 mjeseca kateter u više navrata bio neprohodan, ispunjen viskoznim bjelkastim naslagama, zbog čega se mijenjao svakih deset dana do dva tjedna. Dana 3. 1. 2018. propisan nitrofurantoin (osam dana), no bez promjena u prohodnosti katetera. I dalje je bio prisutan obilan bjelkasti talog uz suprapubičnu bol te se kateter promijenio nekoliko puta u razmacima od deset dana.

Dana 16. 2. 2018. u urinokulturi izoliran *E. faecalis* 10^5. Propisan fosfomicin – 3 grama svaki drugi dan kroz 8 dana (4 doze). Po završetku terapije osjećao se bolje, kateter prohodniji, urin

bistriji. Kontrolna urinokultura (23. 2. 2018.) sterilna, urin: LE 1, eritrociti 1, sediment: 10-15 leukocita, 8-10 eritrocita. Od 15. 4. 2018. ponovno ima povremene bolove i pritisak u donjem dijelu trbuha, urin povremeno izlazi pored cistostome. Afebrilan, bez promjene općeg stanja. Antibiotik nije propisan, ali je promijenjen kateter 19. 4. Kontrolni urin 25. 4.: LE 1, nitriti 1, eritrociti 0, sediment: 10-15 L, 1-2 E, mnogo bakterija. Posavjetovan o uzimanju dosta tekućine i Uvinog čaja. Sljedeća kontrola urina za 2 mj, po potrebi ranije.

Slučaj 10.

Neuspjeh odgađanja antibiotika (simptomatske terapije ibuprofenom)

Pacijentica N. N., 49 godina. Od jučer (8. 2. 2018.) osjeća nelagodu pri mokrenju, pečenje i urgenciju. Prethodno imala upale mjehura 2013. i 2015., liječena u oba navrata nitrofurantoinom 8 dana. Propisan ibuprofen 600 mg 1 – 2 puta dnevno, Uvin čaj kroz 2 – 3 dana te posavjetovana da se javi ako nije bolje. Budući da su se simptomi pogoršali nakon dva dana, izdana je uputnica za sediment urina, a pristigli rezultat pokazao je leukocituriju, pozitivne nitrite i eritrocite (LE 2, nitriti 2, eritrociti 1, sediment 12-15 L, 5-6 E, dosta bakterija). Započeta je terapija (12. 2. 2018.) trimetoprim- sulfametoksazolom (Sulotrim 960) 7 dana. Kontrolni urin 23. 2. 2018. uredan – bez piurije, nitrita, eritrociturije, uz 1-2 L, te 1-2E u sedimentu. Posavjetovana da uzima dosta tekućine, uz kontrolu urina za 2-3 mjeseca.

Slučaj 11.

Asimptomatska piurija u mlađe pacijentice

Pacijentica D. M., 28 god. Pri rutinskom laboratoriju (po preporuci dermatologa radi uvođenja terapije za akne) pronađen patološki urin: LE 1, eritrociti 1, sediment: 10 – 15 L, 8 – 10 E, nešto bakterija. Nema nikakvih tegoba. Dijagnoza: asimptomatska bakteriurija. Navodi da inače uzima dosta tekućine. Kontrola urina za 3 mjeseca (urinokultura nije potrebna), a u slučaju pojave simptoma i ranije.

Slučaj 12.

Kompliciran cistitis u starije pacijentice s komorbiditetom i ponavljajućim uroinfektima

Pacijentica I. S., 72 god. Boluje od reumatoidnog artritisa i hipertenzije. U posljednjih deset godina imala učestale rekurentne urinarne infekcije (2 – 3 godišnje) zbog descensusa maternice, pritiska na mjehur i rezidualnog urina. Liječena temeljem urinokultura, po preporukama ginekologa, urologa, reumatologa – norfloksacinom, cefalosporinima, ko-trimoksazolom. Posljednju epizodu uroinfekta imala u svibnju 2016. Dana 19. 2. 2018. javila se u ordinaciju zbog bolova i pečenja pri mokrenju, učestalog mokrenja… Urin 20. 2. 2018. LE 2, nitriti, hemoglobin – negativni, u sedimentu: 10 – 15 L, 3 – 5 E, mnogo bakterija. Propisan ko-trimoksazol 2 x 960 mg kroz 7 dana. Urinokultura nije napravljena. Kontrolni urin 1. 3. 2018. LE, nitriti, hemoglobin – negativni, sediment: 1 – 2 L, 1 – 2 E. Posavjetovana da uzima mnogo tekućine, uz kontrolu urina za 1 – 2 mjeseca, po potrebi ranije.

Slučaj 13.

Asimptomatska bakteriurija

Pacijentica N. S., 67 god. Prilikom rutinskog laboratorija 5. 10. 2017. pronađeno u urinu: LE 2, nitriti 1, eritrociti/ hemoglobin 0, sediment: dosta L, 1 – 2 E, mnogo bakterija. Nije imala tegoba pri mokrenju. Posavjetovana da uzima jednom tjedno velike količine tekućine (3 L) te povremeno Uvin čaj. Kontrolni urin 7. 3. 2018. – LE 0, nitriti 1, eritrociti/hemoglobin 0, sediment: 1 – 2 L, 1 – 2 E, mnogo bakterija. Nema tegoba pri mokrenju. Posavjetovana da nastavi s uzimanjem tekućine 1 x tjedno.

Slučaj 14.

Nekomplicirani cistitis u starijeg pacijenta s dijabetesom

Pacijent D. M., 69 god., dijabetičar na peroralnoj terapiji. Do sada nije imao problema s mokrenjem. Prvi posjet liječniku zbog urinarnih simptoma 10. 4. 2018. – pečenje pri mokrenju, urgencija, izmokri malu količinu urina, danju 10-ak puta, noću ustaje 4 – 5 x. Tegobe traju 4 dana. Uzimao Uvin čaj i dosta tekućine, ali nije pomoglo. Dijabetes dobro reguliran – zadnji HBA1c u veljači 2018. 6,8 %, BMI 28,05, ne puši. PSA u veljači 2018. 4,0. Alkohol konzumira redovito, umjereno (20 – 22 jedinice tjedno). Dijagnoza: N30.0 – akutni cistitis (sporadični). U terapiju uveden ko-trimoksazol 2 x 960 mg temeljem simptoma infekcije donjeg urotrakta. Urin pregledan sljedećeg dana (11. 4. 2018.), nakon dvije doze antibiotika: LE 1, nitriti 1, proteini 1, eritrociti 2, sediment 8 – 10 L, 10 – 15 E, mnogo bakterija. Na kontrolnom pregledu 13. 4. navodi da mu ko-trimoksazol slabo pomaže, i dalje ga dosta peče i noću ustaje 4 – 5 x. Posavjetovan da nastavi s tim antibiotikom do nalaza urinokulture. Urinokultura 14. 4. – *E. coli* 10^5, osjetljiva na ko-trimoksazol. Kotrimoksazol nastavljen do ukupno 10 dana – do 19. 4., kontrola urina predviđena za 23. 4. 2018. Javio se telefonom 17. 4. da su se simptomi znatno smanjili. Kontrolni urin 23. 4.2018. uredan (LE, nitriti, proteini, eritrociti negativni, sediment 1 – 2 L, 1 – 2 E, malo bakterija). Posavjetovan da uzima dosta tekućine, kontrola urina i PSA za 3 mjeseca kada je i kontrola urologa.

Komentar: Cistitis je u ovog pacijenta imao sve „preduvjete“ da se obilježi kao komplicirani – javlja se u starijeg muškarca, dijabetičara s vjerojatno već znatno uvećanom prostatom. Po važećim smjernicama trebalo je pacijenta uputiti urologu koji bi preporučio uvođenje fluorokinolona, vjerojatno ciprofloksacina. Preporuke za liječenje kotrimoksazolom razlikuju se u izvorima: urološke ga smjernice Europske urološke asocijacije iz 2018. [10] preporučuju, a BMJ Best Practice (2017.) [39] primjerice ne preporučuje. Terapija je pacijentu određena empirijski i izvrsno je odreagirao na kotrimoksazol unatoč nedostatku informacija o lokalnoj razini rezistencije *E. coli* na taj antibiotik.

Slučaj 15.

Asimptomatska leukociturija

Pacijentica LJ. T., 47 god. Javila se na pregled zbog upale ždrijela te uzimala antibiotik (amoksicilin 3 x 500 mg) 8 dana. Na kontrolnom pregledu napravljen standardni laboratorij u sklopu preventivnog panela te je pronađen patološki urin: LE 1, nitriti 1, eritrociti 0, sediment: 10 – 15 L, 2 – 3 E, mnogo bakterija. Od simptoma navodi samo lagani suprapubični pritisak, bez dizurije i polakizurije. Posavjetovana da uzima Uvin čaj i 3 L tekućine jednom u dva tjedna.

Kontrola urina za 2 mjeseca, u slučaju pogoršanja tegoba ranije. Dijagnoza: asimptomatska leukociturija (R82.9).

Slučaj 16.

Simptomi urinarne infekcije u pacijentice s normalnim nalazom urina te s podatkom o rekurentnim cistitisima u anamnezi

Pacijentica I. S., 72 god., povremeno obavlja kontrole urina u razdobljima bez simptoma zbog rekurentnog cistitisa (recidivirajućih upala) u anamnezi (vidi slučaj 15.). Iz nalaza: urin 1. 3. 2018. – uredan (LE 0, nitriti 0, proteini 0, eritrociti 0, sediment 1 – 2 L, 1 – 2 E). Dana 1. 6. 2018. požalila se na intenzivnu suprapubičnu bol, pečenje pri uriniranju i učestalo mokrenje. Samoinicijativno počela uzimati nitrofurantoin – svakih 6 sati 2 kapsule prvi dan, zatim svakih 6 sati jednu kapsulu, ali je prestala nakon dva dana zbog neučinkovitosti. Dana 3. 6. 2018. u terapiju uveden fosfomicin 3 grama – jedna doza kroz tri dana uzastopno, uz 2 – 3 L tekućine te planirana kontrola urina oko 10. 6. Urin ovom prilikom nije analiziran, već je fosfomicin uveden samo temeljem simptoma koji su se nakon prestanka terapije smanjili. Kontrolni urin obavila tek 27. 6. – nalaz bio uredan (LE 0, nitriti 0, proteini 0, eritrociti 0, sediment: 1 – 2 L, 1 – 2 E). Nakon mjesec dana (26. 7.2018.) ponovno se javlja zbog bolova i pečenja pri mokrenju. Taj put nije odmah propisan antibiotik, već je izdana uputnica za mikroskopsku pretragu urina. Nalaz bio uredan: LE 1, nitriti 0, proteini 0, eritrociti 0, sediment: 8 – 10 L, eritrocita 0, nešto bakterija. Posavjetovana da uzima dosta tekućine, jednom tjedno svakako 2 – 3 litre, uz kontrolu urina 27. 8. 2018., po potrebi i ranije.

Slučaj 17.

Pacijentica s asimptomatskom signifikantnom bakteriurijom (*E. coli* 10^5)

Pacijentica S. V., 64 g. Prije deset godina operirala karcinom dojke, negira rekurentne cistitise, dijabetes, ginekološke bolesti. Upućena dermatologu zbog dugotrajnog makulopapuloznog osipa po trupu i udovima, praćenog svrbežom. Dermatolog je zatražio, među ostalim pretragama, i urinokulturu. Nalaz urinokulture:

Zavod za javno zdravstvo ZUPANIJE OSJECKO-BARANJSKE
Mikrobiološki Odjel-Lab.za urogenitalne infekcije
Drinska 8,31000 Osijek Tel.031-22 57 67 Fax.

Pacijent		Ustanova	OOM BIJELO BRDO
Jmbg	Dat.R :	Doktor	VOJVODIC ŽELJKO
Adresa		Zaprim.	03/10/2018
Uzorak	URIN-srednji mlaz	Izvršeno	05/10/2018

N A L A Z Protokol Ul 19666

URINOKULTURA
IZOLAT 01:Escherichia coli-10(5) CFU/ml
Test leukocitne esteraze: negativan
Osjetljivost na ampicilin i amoksicilin se smatra identicnom.
Oralni cefalosporini(osim ceftibutena) se mogu primijeniti samo za nekompliciranе uroinfekcije.

	IZOLAT 01
AMOKSICILIN+KLAVULANSKA KIS.	S
FOSFOMICIN	S
SULFAMETOKSAZOL-TRIMETOPRIM	S
NITROFURANTOIN	S
NORFLOKSACIN	S
GENTAMICIN	S
CEFALEKSIN	S
AMPICILIN	R

Voditelj:Ljiljana Bogdanic,dr.med.
spec.klinicke mikrobiologije
Verificirao:BOGDANIC LJILJANA-0007803
05/10/2018
05/10/2018

Nema urinarnih tegoba. Urin na test-traku i sediment: LE 2, nitriti 1, eritrociti 0, sediment: dosta leukocita, 1 – 2 eritrocita, mnogo bakterija, malo stanica pločastog epitela. Posavjetovana da uzima mnogo tekućine: bar dva puta tjedno Uvin čaj te bar jednom tjedno 3 l vode. Kontrola urina za 1,5 do 2 mjeseca, u slučaju pojave tegoba ranije.

Adresa za kontakt:

Željko Vojvodić, Ordinacija obiteljske medicine N. Tesle 67, Bijelo Brdo
Tel +38531597866 Mob +385959036486 e-pošta: vojvodic58@gmail.com

Literatura:

1. Molstad S, Erntell M, Hanberger H, et al.: Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. Lancet Inf Dis. 2008; 8(2):125-132.
2. Mayor S. First WHO antimicrobial surveillance data reveal high levels of resistance globally. BMJ. 2018;360:k462 doi: 10.1136/bmj.k462
3. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinanalysis: a comprehensive review. Am Fam Physician. 2005; 71:1153-1162.
4. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting. A review. JAMA. 2014;312(16):1677–84.
5. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011;52(5):e103–20.
6. Gupta K, Trautner BW: Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. BMJ. 2013;346:f3140 doi: 10.1136/bmj.f3140.

7. Franz M, Horl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: Patophysiology and diagnostic techniques. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 2746-2753.
8. Franz M, Horl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. II: Clinical management. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:2754-2762.
9. LeBras M. What percent of patients with uncomplicated cystitis go on to develop acute pyelonephritis. RxFiles. Dostupno na adresi: http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/QandA%20-%20What%20is%20the%20risk%20of%20pyelonephritis%20with%20cystitis.pdf Datum pristupa: 15.07.2018.
10. MacDougall C. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones and agents for urinary tract infections. U: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollman B, urednici. Goodman Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, New York: McGraw Hill; 2018. p. 1018-1019.
11. Bonkat B, Bartoletti RR, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Koves B, i sur. Urological infections. European Urological Association guidelines (update 2018). Dostupno na adresi: https://uroweb.org/guideline/urological-infections/ Datum pristupa: 12.06.2018.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infections in adults. A national clinical guideline. SIGN July 2012. Dostupno na adresi: http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/88/ Datum pristupa: 25.07.2018.
13. Cunha BA. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. Med Clin N Am. 2006;60:1089-1107.
14. Cunha BA. Empiric therapy of genitourinary tract infections. U: Antibiotic essentials. Burlington:Jones and Bartlett Learning. 12 th ed. 2012. p.103.
15. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. Drugs. 2001;61:353-364.
16. Tulara NK. Nitrofurantoin and fosfomycin for extended spectrum beta-lactamases producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. J Glob Infect Dis. 2018;10(1): 19–21. doi: 10.4103/jgid.jgid7217
17. Cunha BA, Cunha CB, Lam B, Giuga J, Chin J, Zafonte VF, i sur. Nitrofurantoin safety and effectiveness in treating acute uncomplicated cystitis (AUC) in hospitalized adults with renal insufficiency: antibiotic stewardship implications. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(7):1213-1216. doi: 10.1007/s10096-017-2911-1.
18. Matthews PC, Barrett LK, Warren S, i sur. Oral fosfomycin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. BMC Infectious Diseases. 2016;16:556. doi:10.1186/s12879-016-1888-1.
19. Grayson LM, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, i sur. Fosfomycin for treatment of prostatitis: new tricks for old dogs. Clinical Infectious Diseases. 2015;61(7):1141–1143.
20. Cunha BA, Gran A, Raza B. Persistent extended-spectrum β-lactamase-positive *Escherichia coli* chronic prostatitis successfully treated with a combination of fosfomycin and doxycycline. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(4):427-429.
21. Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, i sur. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2009;34:407–413.
22. Córdoba G, Holm A, Hansen F, Hammerum AM, Bjerrum L. Prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. *BMC Infectious Diseases*. 2017;17:670. doi:10.1186/s12879-017-2785-y.

23. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalinić Janković V, Payerl Pal M, Bukovski S, Butić I, i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. godini. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, 2016. Dostupno na adresi: http://www.hdkm.hr/wp-content/uploads/2017/11/2017-Rezistencije-knjiga-2016-za-web.pdf Datum pristupa: 25.07.2018.
24. Desgrandchamps D. Increasing rate of in vitro resistance to ciprofloxacin and norfloxacin in isolates from urine specimens. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 595-596.
25. Kresken M, Wiedemann B. Development of resistance to nalidixic acid and the fluoroquinolones after the introduction of norfloxacin and ofloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 1285-1288.
26. Dahlhoff A. Resistance surveillance studies: a multifaceted problem—the fluoroquinolone example. Infection. 2012;40:239–262. doi:10.1007/s15010-012-0257-2
27. Pallares R, Pujol M, pena C, Ariza J, Martin F, Gudiol F: Cephalosporins as risk factors for nosocomial Enterococcus faecalis bacteraemia. A matched case-control study. Arch Int Med. 1993; 153: 1581-1586.
28. Nicolle LE. Prior antibiotic therapy and resistance of Enterobacter, Citrobacter and Serratia to third generation cephalosporins. J Hosp Infection. 1988; 11:321-327.
29. Wong PH, von Krosigk M, Roscoe DL, Lau TT, Yousefi M, Bowie WR. Antimicrobial co-resistance patterns of gram-negative bacilli isolated from bloodstream infections: a longitudinal epidemiological study from 2002-2011. BMC Infect Dis. 2014;14:393. doi:10.1186/1471-2334-14-393
30. Gottesman BS, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. Clin Infect Dis. 2009; 49:869–875.
31. Škerk V, Tambić Andrašević A, Andrašević S, Sušić E, Mlinarić Džepina A, Mađarić V, i sur. Smjernice antimikrobnog liječenja i profilakse mokraćnog sustava. Dostupno na adresi: http://iskra.bfm.hr/hrv/GuidlinesArticle.aspx?id=62 Datum pristupa: 25.07.2018.
32. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. Infektološki Glasnik 2014;34(4): 177-181.
33. Vojvodić Ž, Daus Šebeđak D. Outpatient antibiotic consumption for urinary infections in Croatia 2005-2014: what can be learned from utilization trends. Zdr Varst. 2018; 57(4):183-191,
34. ESAC-Net. Distribution of antimicrobial consumption by antimicrobial group. Dostupno na adresi: https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial498 consumption/database/distribution-by-antimicrobial-group Datum pristupa: 10.06.2018.
35. Fallagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmotsou ND, i sur. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008;27(6):439-43. doi: 10.1007/s10096-007-0456-4.
36. Cunha BA. Strategies to control antibiotic resistance. Semin Respir Infect. 2002; 17(3):250-258
37. Batura D. Editorial commentary: Fluoroquinolone-resistant intestinal organisms and infections after prostate biopsy: shifting sands of the prevention narrative. Clin Infect Dis. 2015;60:988–989.
38. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? Clin Infect Dis. 2014; 58:e101–5.
39. Urinary tract infections in men. BMJ Best Practice 2017. Dostupno na adresi: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/76 Datum pristupa: 15.06.2018.

2. UPITNIK O RAZUMIJEVANJU KLJUČNIH PORUKA EDUKACIJE

Pitanja:

1. Kod nekompliciranih mokraćnih infekcija žena generativne dobi antibiotik se često može odgoditi bez opasnosti nastanka komplikacija zbog (jedan odgovor točan):

a- male količine patogenih bakterija u urinokulturi
b-tendencije nekompliciranih infekcija spontanom izlječenju
c-činjenice odsutnosti komplicirajućih čimbenika (dijabetes, trudnoća, urolitijaza i sl.)
d-relativno rijetke prethodne upotrebe antibiotika ili dugotrajnog razdoblja bez uzimanja

2. Dijagnoza mokraćne infekcije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti može se postaviti temeljem (jedan odgovor netočan):
a- simptoma učestalog mokrenja i pečenja koje ne prolazi nakon uzimanja mnogo tekućine
b- simptoma učestalog mokrenja i pečenja te pretrage urina test-trakom i analizom sedimenta
c- simptoma učestalog mokrenja, genitalnog svrbeža i iscjetka
d- simptoma učestalog mokrenja i pečenja, pretrage urina test-trakom i analizom sedimenta, a po potrebi i urinokulturom

3. Smanjivanje rizika „kolateralne štete“ u antimikrobnoj terapiji mokraćnih infekcija podrazumijeva (jedan odgovor točan):
a- vrlo ograničeni izbor antibiotika prve linije u empirijskom liječenju
b- dosljednu i po potrebi dugotrajniju primjenu antibiotika širokog spektra, preporučljivo iz skupine fluorokinolona
c- propisivanje antibiotika s niskom učestalošću nuspojava
d- propisivanje antibiotika u jednokratnom doziranju radi bolje suradljivosti pacijenata

4. Rekurentne se mokraćne infekcije, prema literaturnim podatcima, najčešće susreću u:
(jedan odgovor točan):
a- starijih žena u postmenopauzi
b- starijih osoba – žena i muškaraca – smještenih u domovima za starije osobe
c- pacijenata koji su nedavno hospitalizirani zbog uroloških ili ginekoloških infekcija
d- zdravih, spolno aktivnih žena, bez anatomskih ili funkcionalnih abnormalnosti urinarnog sustava

5. Za fosfomicin vrijedi (jedan odgovor netočan):
a- primjenjuje se jednokratno, jednom dnevno navečer
b- učinkovit protiv *enterobakterija* uključujući i ESBL producirajuću *E. coli*
c- gotovo nikad ne inducira rezistenciju
d- kod rekurentnih infekcija primjenjivan je tijekom 2 – 3 tjedna

6. Nitrofurantoin je antibiotik prve linije u empirijskoj terapiji mokraćnih infekcija u gotovo svim domaćim i inozemnim smjernicama jer (jedan odgovor netočan):
a- ima izvrsnu *in vitro* i *in vivo* učinkovitost prema enterobakterijama
b- ima izvrsnu učinkovitost prema svim glavnim uzročnicima mokraćnih infekcija i dobro se podnosi
c- kontraindiciran je u slučajevima preosjetljivosti na sulfonamide
d- djeluje i na osjetljive i na rezistentne sojeve *E. coli* uključujući i višestruko rezistentne sojeve koji produciraju beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL)

7. Za nitrofurantoin vrijedi (jedan odgovor netočan):
a- u Hrvatskoj je dostupan samo u obliku makrokristaliničnog pripravka
b- poluvrijeme je eliminacije u plazmi samo 0,5 – 1 sat, stoga je optimalna primjena svakih 6 sati
c- za nekompliciranu cistitis dovoljno ga je uzimati kroz 3 dana
d- u pacijenata s početnim do umjerenim stupnjem zatajenja bubrega nije apsolutno kontraindiciran, potrebna je samo redukcija doze

8. Za rekurentne urinarne infekcije vrijedi (jedan točan odgovor):
a- svaka ponovna infekcija nakon prethodnog antimikrobnog liječenja
b- ponavljaju se 2 ili više puta tijekom 6 mjeseci,
c- najčešće se susreću u pacijenata s urolitijazom
d- sinonim za infekcije udružene s kateterima

9. Ni urinokultura kao samostalna dijagnostička metoda ne potvrđuje prisutnost ili odsutnost infekcije u pacijenata bez simptoma. U praksi su u većini slučajeva dovoljni karakteristični simptomi te pretraga test-trakom (na leukocituriju, eritrocituriju, nitrite) i sediment. Indikacija za urinokulturu jest (jedan odgovor netočan):
a- u slučaju kompliciranih infekcija (prisutnost bilo kojeg komplicirajućeg čimbenika u žena ili muškaraca)
b- liječenje akutnog nekompliciranog ili kompliciranog pijelonefritisa (poželjno prije određivanja terapije)
c- u slučajevima akutnog cistitisa ako je prethodni antibiotik bio kotrimoksazol, cefuroksim ili norfloksacin
d- u asimptomatskih trudnica u prvom tromjesečju trudnoće

10. Fluorokinolone treba izbjegavati u liječenju mokraćnih infekcija jer (jedan odgovor netočan):
a- razvoj je rezistencije enterobakterija (*E. coli, K. pneumoniae*) relativno brz
b- kada se razvije rezistencija na jedan kinolon, to u pravilu označava i rezistenciju na sve ostale pripadnike zbog mehanizma ukrižene rezistencije
c- u literaturi je u velikom broju radova opisana istodobna rezistencija na fluorokinolone, beta-laktame i ko-trimoksazol
d- uzimanje kinolona povezano je s većim brojem alergijskih reakcija u usporedbi s kotrimoksazolom