

PROTOKÓŁ STUDIÓW

Otwarty dostęp



Ograniczenie stosowania antybiotyków w przypadku niepowikłanych zakażeń układu moczowego w praktyce ogólnej poprzez leczenie męzlikiem lekarskim (REGATTA) – podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane badanie porównawcze skuteczności

Kambiz Afshar^{1†}, Nina Fleischmann^{2†}, Guido Schmiemann³, Jutta Bleidorn¹, Eva Hummers-Pradier², Tim Friede⁴, Karl Wegscheider⁵, Michael Moore⁶ i Ildikó Gágyor^{7*}

Abstrakcyjny

Kontekst: Niepowikłane zakażenia układu moczowego (UTI) są powszechne w praktyce ogólnej i zazwyczaj leczone antybiotykami. Przyczynia się to do wzrostu wskaźników oporności bakterii uropatogennych. Poprzednie badanie wykazało o zmniejszenie stosowania antybiotyków u kobiet z UTI dzięki początkowemu leczeniu objawowemu ibuprofenem. Jednak ta strategia leczenia nie jest odpowiednia dla wszystkich kobiet w równym stopniu. *Arctostaphylos uva-ursi* (UU, ekstrakt z męzliki lekarskiej arbutyna) jest potencjalną alternatywną metodą leczenia. Celem tego badania jest zbadanie, czy początkowe leczenie UU u kobiet z UTI może zmniejszyć stosowanie antybiotyków bez znaczącego zwiększenia obciążenia objawami lub częstości występowania powikłań.

Metody: Jest to podwójnie ślepe, randomizowane i kontrolowane badanie porównawcze skuteczności. Kobiety w wieku od 18 do 75 lat z podejrzeniem ZUM i co najmniej dwoma z objawów: dysurią, parciem na mocz, częstomoczem lub bólem podbrzusza zostaną ocenione pod kątem kwalifikowalności do ogólnej praktyki lekarskiej i włączone do badania. Uczestnicy otrzymają albo określone dawki 3 × 2 arbutyny 105 mg przez 5 dni (interwencja), albo fosfomycynę 3 g raz (kontrola). Terapia antybiotykowa będzie stosowana w grupie interwencyjnej tylko w razie potrzeby, tj. u kobiet z pogarszającymi się lub utrzymującymi się objawami. Dwa spośród pierwotne wyniki to liczba wszystkich kursów antybiotykoterapii niezależnie od wskazania medycznego od dnia 0 do 28 oraz obciążenie objawami, zdefiniowane jako ważona suma dziennych całkowitych wyników objawów od dnia 0 do 7. Wynik badania uznaje się za pozytywny, jeżeli wykazano wyższą skuteczność początkowego leczenia UU w odniesieniu do spośród pierwotnego wyniku, jakim jest liczba cykli antybiotykoterapii, oraz niegorszą skuteczność początkowego leczenia UU w odniesieniu do spośród pierwotnego wyniku, jakim jest obciążenie objawami.

Dyskusja: Celem badania jest zbadanie, czy początkowe leczenie UU jest bezpieczną skuteczną alternatywną strategią leczenia u kobiet z UTI. W takim przypadku wyniki mogą zmienić istniejącą strategię leczenia w praktyce ogólnej poprzez promowanie opóźnionego przepisywania antybiotyków i zmniejszenie stosowania antybiotyków w opiece podstawowej.

Rejestracja badania: EudraCT: [2016-000477-21](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03151603). Badania kliniczne.gov: [NCT03151603](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03151603) (zarejestrowano: 10 maja 2017).

Słowa kluczowe: Projekt porównawczy skuteczności, *Arctostaphylos uva-ursi*, Recepta na antybiotyki, Praktyka ogólna, Lek ziołowy

* Korespondencja: gagyor_i@ukw.de

[†] Wkład w tę pracę w równym stopniu wnieśli Kambiz Afshar i Nina Fleischmann.

⁷ Wydział Praktyki Ogólnej Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-

Str. 2/D7, 97080 Würzburg, Niemcy

Pełna lista informacji o autorze znajduje się na końcu artykułu



© Autor(zy). 2018 Otwarty dostęp Niniejszy artykuł rozpowszechniany jest na warunkach licencji Creative Commons Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowe (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), który zezwala na nieograniczone wykorzystanie, dystrybucję i reprodukcję w dowolnym medium, pod warunkiem podania odpowiedniego uznania dla oryginalnych autorów i źródła, podania linku do licencji Creative Commons i wskazania, czy wprowadzono zmiany. Zrzeczenie się Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) dotyczy danych udostępnionych w niniejszym artykule, chyba że wskazano inaczej.

Tł o

Ostre zakaż enia układu moczowego (ZUM) stanowiąc częstą przyczynę stan w praktyce ogólnej i zwykle jest leczony antybiotykami. Choć wiadomo, że w wielu przypadkach są samoograniczające przypadków [1–5], UTI stanowią znaczącą liczbę recept na antybiotyki [6]. Przyczynia się to do wzrostu wskaźników oporności bakterii uropatogennych UTI i jest omówiono krytycznie [7].

Przepisywanie antybiotyków może być problematyczne ze względu na wskaźniki oporności, skutki uboczne i koszty [8]. Ponadto, kilka badań pokazuje, że kobiety z niepowikłanym ZUM często są skłonne do opóźnienia lub nawet odmówić leczenia antybiotykami, ponieważ są tego świadome [5, 9]. Biorąc pod uwagę te czynniki, istnieje potrzeba dowodów na alternatywne strategie leczenia u kobiet z niepowikłanym ZUM.

W niedawnym badaniu strategia początkowego leczenia objawowego leczenia ibuprofenem okazała się skuteczna u kobiet z niepowikłanym UTI i łagodnym do umiarkowanego obciążeniem objawami [10]. Obecnie Wik prowadzi kolejne badanie z randomizacją kontrolowaną i zespół pracownicy porównujący ibuprofen z cefiklorynem w leczeniu niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego [11]. Ponieważ ibuprofen nie nadaje się dla wszystkich kobiet w równym stopniu, inne leczenie należy rozważyć alternatywne strategie. *Arctostaphylos uva-ursi* (UU, arbutyna z ekstraktu z mącznicy lekarskiej). Tradycyjnie stosowany w leczeniu objawów ZUM.

Wcześniejsze badania wykazały, że przeciwseptyczne i przeciwdrobnoustrojowe UU, które przypisuje się hydrochinonom i garbnikom [12]. UU jest skoncentrowany w moczu i wykazał skuteczność w walce z bakteriami wywołującymi ZUM [13]. Jest to bezpieczne, występujące łagodne działania niepożądane (AE) zostały opisane wcześniej (tj. żółtkowo-jelitowe) (skargi) i szczególnie owo dochodzenie nie wykazały jakiegokolwiek toksyczności związanej ze spożyciem UU [14, 15]. W przypadku stosowania leku bez recepty należy zalecić pacjentom: przestrzegać zalecanej dawki i czasu trwania [16]. Preparat ziołowy, ogólnie o wysokiej akceptacji UU u pacjentów może być domniemane [17]. Ograniczone dane kliniczne z małych badań sugerują, że UU jest skuteczne w zapobieganiu UTI nawet u pacjentów wysokiego ryzyka [15, 18]. Jednakże jego skuteczność kliniczna w leczeniu ostrego niepowikłanego ZUM i jego potencjał w zakresie redukcji stosowanie antybiotyków nie był o jeszcze przedmiotem w pełni wiarygodnego, randomizowanego, kontrolowanego badania.

Główne pytania badawcze tego badania to:

- 1) Czy początkowe leczenie UU u kobiet z niepowikłanym ZUM (rozpoczęcie leczenia UU i przepisywanie antybiotyków tylko w przypadku objawów (utrzymać się) zmniejszyć liczbę cykli antybiotykoterapii bez znacznego zwiększenia obciążenia objawami?
- 2) Czy sugerowana strategia jest bezpieczna w odniesieniu do komplikacji i nawrotów?

Metody

Protokół badania REGATTA opiera się na poprzednim badaniu „Ibuprofen kontra fosfomycyna w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet: randomizowane badanie kontrolowane „proces próbny” (ICUTI) [10].

Projekt badania

REGATTA to badanie z podwójną ślepiną randomizowane i kontrolowane badanie porównawcze skuteczności z kontrolą aktywnej grupy równoległej porównujące początkowe leczenie ziołowe niepowikłanego ZUM z natychmiastową terapią antybiotykową

Cele badania

Współpierwotne punkty końcowe

Dwa główne punkty końcowe to: 1) liczba antybiotyków kursy dzień 0–28 i 2) obciążenie objawami (AUC) dzień 0–7, zdefiniowana jako ważona suma całkowitej dziennej liczby objawów wyniki mierzone jako pole pod krzywą (AUC) całkowity wynik objawów. Wynik próby jest brany pod uwagę pozytywny, jeśli wyrażona początkowego leczenia UU jest wykazano w odniesieniu do współpierwotnego wyniku liczba kursów antybiotykoterapii i niegorszość leczenia początkowego UU w odniesieniu do współistniejącego leczenia pierwotnego obciążenie objawami wyniku. Zakładamy niegorszość, jeśli obciążenie objawami w przypadku UU wzrasta o mniej niż 25% w porównaniu do kontroli aktywnej.

Kluczowe drugorzędne punkty końcowe

W odniesieniu do skuteczności: liczba wczesnych nawrotów zdefiniowane jako nawracające objawy do 14. dnia po wystąpieniu pierwszych objawów ustąpienie objawów, liczba pacjentów z nawrotem

Dzień 15–28 zakażenia układu moczowego, zdefiniowany jako nawracające objawy zakażenia układu moczowego po początkowym ustąpieniu objawów liczba pacjentów z ustąpieniem objawów w dniu 4. i 7., średnia dzienna suma wyników objawów w dniach 0–7, obciążenie objawami (AUC) dla poszczególnych objawów (dysuria, parcie na mocz, częstość, niestrawność, ból brzucha) dzień 0–7, obciążenie objawami (AUC) dzień 0–7 pacjentów z wynikiem pozytywnym i pacjentów z wynikiem negatywnym posiew moczu, upośledzenie czynnościowe przy objawach ZUM dni 0–7 (AUC), stosowanie środków przeciwbólowych (określona dawka dobową, DDD) dzień 0–7, liczba pacjentów przyjmujących leki przeciwbólowe, stosowanie antybiotyków (DDD) w dniach 0–28, liczba zakażeń układu moczowego związanych wizyty 0–28 dzień, liczba dni zwolnienia lekarskiego z powodu ZUM dzień 0–28.

W odniesieniu do bezpieczeństwa: liczba pacjentów z temperaturą > 38 °C dzień 0–7, liczba pacjentów z nasileniem objawów, liczba pacjentów z objawami utrzymującymi się dłużej (> 7 dni od włączenia), epizody odmiedniczkowe zapalenie nerek, dni 0–28 według rozpoznania lekarza rodzinnego, liczba zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych według klasy układów i narządów, dni 0–28, odsetek pacjentów z co najmniej 1 AE / 2 AE. Wszyscy pacjenci będą monitorowani do rozwiązania objawów. Rozwiązanie objawów jest definiowane jako maks. Jeden punkt w każdej skali objawów.

Wielkość próby

Wykazanie negorszości w odniesieniu do współ podstawowych obciąż enie objawami punktu końcowego wpływa na wielkość próby. Na podstawie na podstawie danych z badania ICUTI [10] przyjęto założenie, że współczynnik zmienności obciąż enia objawami wyniesie 70%. Przy tym współczynnik zmienności wielkości próby jest wymagana do wykazania negorszości, jak zdefiniowano powyżej jej przy jednostronnym poziomie istotności 2,5% z mocą 90% będzie stanowić 170 pacjentów w grupie, tj. trzysta czterdziestu pacjentów w sumie nie wykazuje różnicy w obciąż eniu objawami między grupami. Test sumy rang Wilcozona porównanie dwóch grup leczonych pod kątem współ pierwotny punkt końcowy liczba kursów antybiotykoterapii ma moc co najmniej 90% biorąc pod uwagę wielkość próby 170 pacjentów w każdej grupie i prawdopodobieństwo co najmniej 61%, że pacjent w grupie interwencyjnej przyjmuje mniej antybiotyków kursów niż pacjent w grupie kontrolnej. To jest założenie konserwatywne, ponieważ prawdopodobieństwo to oszacowano na ponad 80% na podstawie danych z ICUTI badanie [10]. Po uwzględnieniu wskaźnika rezygnacji wynoszącego 20%, 430 pacjentów musi zostać poddanych randomizacji. Rozmiary próby obliczono przy użyciu nQuery Advisor® w wersji 7.0.

Populacja badawcza
Ustawienia i rekrutacja
Praktyki ogólne w Niemczech (Dolna Saksonia, Hesja, Nadrenia Północna-Westfalia, Turyngia i Brema) wziąć udział w badaniu i zrekrutować 430 pacjentów w trakcie 16-miesięczny okres rekrutacji. Centra studiów akademickich w Getyndzie i Hanowerze zapewnią strukturyzowane praktyczne wsparcie w celu optymalizacji rekrutacji pacjentów newslettery, rozmowy telefoniczne i zachęty.
Wizyty monitorujące na miejscu planowane są na początku i w trakcie badania w celu weryfikacji danych źródłowych i zapewnić prawidłowe procedury i dokumentację.

Kryteria włączenia i wykluczenia

Kobiety w wieku od 18 do 75 lat z podejrzeniem zakażenia układu moczowego zgłaszające się do lekarza rodzinnego z co najmniej dwoma z następujących objawów: bolesne oddawanie moczu, parcie na mocz, częste oddawanie moczu i rzadsze oddawanie moczu
ból brzucha zostanie poproszony o udział, oceniony w celu spełnienia kryteriów kwalifikowalności i uwzględnienia po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody.
Kluczowe kryteria wykluczenia obejmują wszelkie oznaki skomplikowanej ZUM (tj. temperatura > 38°C, tkliwość pośladków), wszelkie stany mogące prowadzić do powikłań zakażeń (tj. nerek) choroby, pacjenci z cewnikiem moczowym), cięża lub karmienie piersią aktualnie samoleczenie preparatami UU, stosowanie antybiotyków w ciągu ostatnich 7 dni, przebyte zakażenia układu moczowego ostatnie 2 tygodnie, historia odmiedniczkowego zapalenia nerek, przeciwwskazania w przypadku leków testowych, ciężkich chorób (np. poważnej infekcji, stwardnienia rozsianego), niemożności zrozumienia informacji o badaniu, i bieżący udział w innym badaniu klinicznym.

Lek próbny i interwencje

UU to suchy ekstrakt (stosunek suchego ekstraktu 2,5–4,5:1), rozpuszczalnik ekstrakcyjny w postaci wody, zawierający 20–28% pochodnych hydrochinonu w przeliczeniu na bezwodną arbutynę (spektrofotometria). Dawka UU będzie wynosić 3 × 2 105 mg arbutyny przez 5–6 dni, aż do wyczerpania wszystkich tabletek zostało ukończonych. To da dzienną dawkę 630 mg arbutyna, której dawka jest niższa od maksymalnej 840 mg zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków Agencja (EMA). Haupt Pharma Wülfling GmbH, członek grupy Aenova, jest odpowiedzialna za produkcję tabletek UU (Arctuvan®) i za

przepakowanie tabletek do nowych blisterów. Sześć tabletek będą pakowane w blister i będzie ich 5 zapakowane w pudełko. Blistry będą oznaczone etykietą Apteka Szpitalna Szpitala Uniwersyteckiego Szlezwik-Holsztyn (UKSH), który przygotowuje lek jako produkt do badań klinicznych. Okres trwania wynosi 3 lata.
Po wyrażeniu pisemnej świadomej zgody pacjenci otrzymują antybiotykoterapię fosfomicyną 1 × 3 g lub leczenie początkowe tabletkami UU (3 × 2 po 105 mg arbutyny) przez 5 dni.
W przypadku utrzymywania się lub nasilania się objawów należy podjąć odpowiednie działania leczenia antybiotykami zgodnie z wynikami moczu kultura może być rozpoczęta według uznania lekarza rodzinnego. Ponieważ fosfomicyna jest dostępna wyłącznie doustnie w postaci granulek, podwójnej zaplanowano projekt manekina. Grupa interwencyjna bierze szaszetki z granulatem placebo po dodaniu do tabletek UU (3 × 2 105 mg arbutyny), podczas gdy grupa kontrolna przyjmuje tabletki placebo 3 × 2 przez 5 dni dodatkowo do fosfomicyny. Pacjenci zostaną pouczani, aby przyjmować istniejące już leki współ leczenie jak zwykle. Współ leczenie jak również wszelkie środki przeciwbólowe lub inne dodatkowe leki zostaną udokumentowane w elektronicznym formularzu raportu przypadku (eCRF).
Randomizacja zostanie przeprowadzona na poziomie pacjenta. Jednostki leku będą oznaczone numerami kodowymi z komputerowo wygenerowaną losową listą. Podczas włączenia pacjenci otrzymają jednostkę leku i numer kodu leku Pacjentowi zostanie przydzielona jednostka.

Procedury badań klinicznych

W momencie włączenia (dzień 0) pacjenci wypełnią formularz dotyczący objawów kwestionariusz po uzyskaniu świadomej zgody. Ponadto pacjenci dostarczyć próbkę moczu do badania paskowego, hodowli i testu ciążowego, a temperatura ciała zostanie zmierzona do ucha lub doustnie. Lekarze rodzinni przekazują jednostkę lekową zalecając pacjentom ponowną wizytę, jeśli objawy utrzymują się lub pogorszyć się lub jeśli wystąpi gorączka. Jeśli pacjenci powrócą terapia będzie można zmienić według uznania lekarza rodzinnego i zgodnie z zgodnie z niemieckimi wytycznymi dotyczącymi ZUM [19] wyniki badań mikrobiologicznych będą dostępne po 4–5 dniach.
Próbki moczu będą przechowywane w lodówce maks. 24 h do momentu pobrania do laboratorium. Wszystkie posiewy moczu będą wykonywane w jednym centralnym laboratorium.

Zbieranie i zarządzanie danymi

OŚ czasu uczestników REGATTA z informacjami na temat harmonogram rekrutacji, interwencji, ocen i

Wizyty podano w Tabeli 1.

Obejmuje: Kwestionariusz objawów

Pacjenci wypełnią kwestionariusz dotyczący objawów, który był stosowany w poprzednich badaniach dotyczących ZUM, ale nie był jeszcze nie potwierdzono [4, 10]. Czas trwania i nasilenie objawów i upoś ledzenie aktywność ci zostanie udokumentowane. Objawy ocena obejmie objawy takie jak: bolesne oddawanie moczu, parcie na mocz, częste oddawanie moczu oraz ból w dolnej części brzucha, każdy punktowany od 0 (brak) do 4 (bardzo silne). Upoś ledzenie aktywność ci związane z UTI obejmuje upoś ledzenie każdego pojedynczego objawu (patrz powyżej), punktowane również w skali od 0 (brak) do 4 (bardzo silne) [20]. Dane zostaną przesłane do internetowego eCRF-a za pomocą personelu ćwiczebnego.

Podległość: wst. ciw. krosi

Pacjenci będą proszeni o codzienne odnotowywanie nasilenia objawów i upoś ledzenie aktywność ci w dzienniku pacjenta przez co najmniej 7 dni. Dodatkowo przyjmowanie środków przeciwbólowych i antybiotyków leczenie w dniach 0–7 zostanie udokumentowane. Pacjenci będą dostawać dzienniki do lekarza ogólnego praktyka. Będzie dokumentacja uzupełniająca na temat dzień 28, w którym pacjenci wypełnią ankietę dotyczącą dalszych działań, w tym przyjmowania antybiotyków, nawrotów i nawrotów ZUM, AE/SAE, konsultacje związane z ZUM i dni zwolnienia lekarskie. Pielęgniarki badające przekażą dane do eCRF oparte na sieci WWW.

Analiza statystyczna i raportowanie

Podstawowa analiza będzie oparta na wynikach dwóch testów statystycznych odpowiadających dwóm współ pierwotnym punktom końcowym. Pierwszy test będzie dotyczył następujących dwóch hipotez H0 (H1): Szybkość cykli antybiotykowych na pacjent w przedziale 0–28 dni w grupie UU jest większa lub równa (niższa) niż szybkość w fosfomycynie grupa. Drugi test będzie oparty na dwóch następujących hipotezach: H0 (H1): Obciążenie objawami w obrębie odstępu 0–7 dni w grupie UU jest większy lub równy (niższe) niż 125% odpowiadającego obciążenia objawami w grupie fosfomycyny. Ponieważ oba kryteria muszą być spełnione, aby badanie dało o wynik pozytywny, obie hipotezy są testowane na jednostronnym poziomie 2,5% i ogólnym współczynnik błędów typu I będzie nadal kontrolowany jednostronnie poziom 2,5% (metoda przecięcia i unii).

Liczba cykli antybiotykoterapii w odstępie

Porównane zostaną wyniki z okresu 0–28 dni między grupami leczonymi za pomocą testu sumy rang Wilcoxa. Efekt leczenia będzie raportowane w kategoriach tzw. efektu względnego (lub też indeks probabilistyczny) z 95% przedziałem ufności ci [21]. Jako analizy pomocnicze podano liczbę antybiotyków kursy będą modelowane przy użyciu odpowiednich parametrów modele takie jak regresje dwumianowe ujemne z grupą leczoną i oś rodkiem badawczym jako czynnikami i punktem wyjścia wynik objawów jako współzmienna.

Analiza kowariancji (ANCOVA) logarytmu symptomu obciążenie będzie wykonywane z grupą leczoną jako czynnik i logarytm sumy objawów w dniu 0 (włączenie) wyniki jako zmienna współzmienna. Z tego modelu dwustronny 95%

Tabela 1 Harmonogram uczestników REGATTA

Działalność	Kontakt z pacjentem	Linia bazowa								
		Podległość: wst. ciw. krosi								
Dzień		0	1	2	3	4	5	6	7	28
Odwiedź numer										II
Ekranizacja		X								
Zgoda i wiadoma		X								
Kryteria włączenia/wykluczenia		X								
Historia medyczna, badanie		X								
Badania moczu		X								
Test ciążowy		X								
Przyjmowanie leków		X	X	X	X	X	X	X	X	
Ocena objawów i upoś ledzenie aktywność ci (dziennik)		X	X	X	X	X	X	X	X	
Dodatkowe kursy antybiotykowe			X	X	X	X	X	X	X	X
Przyjmowanie środków przeciwbólowych			X	X	X	X	X	X	X	X
Działania niepożądane i powikłania			X	X	X	X	X	X	X	X
Nawracające UTI (kwestionariusz)										X
Zwrot opakowań leków										X
Telefoniczne przypomnienia dla pacjentów (dziennik, zwrot leków, kwestionariusz)			X						X	X

^A Mocze są rodkiem strumienia do badania paskowego na miejscu (leukocyty, azotyny, czerwone krwinki) i do posiewu moczu (patogeny i oporność)

^B Przyjmowanie leku aż do wyczerpania 30 tabletek (= 3 × 2 tabletki mężczyzny lekarskiej dziennie przez 5 dni)

przedział ufności dla stosunku oczekiwanej wartości całkowitej
zostanie wyprowadzony i porównany ciężar objawów warunkowego
stosowania antybiotyków w porównaniu z natychmiastowym stosowaniem
margines niegorszości ci wynoszący 125%.

Drugorzędne punkty końcowe zostaną badane przy użyciu regresji
modele odpowiednie do typu wagi, bez regulacji
dla mnogości ci.

Bezpieczeństwo pacjenta

Podczas włączenia pacjenci zostaną poproszeni o skonsultowanie się ze swoim lekarzem.
Lekarze rodzinni w każdej chwili w przypadku trwających lub
pogarszających się objawów. W takim przypadku można zastosować
konkretną terapię antybiotykową gdy tylko rezystogram hodowli moczu
podjęta w momencie włączenia jest dostępna. Niepożądane zdarzenia
(AE) prowadzące do konsultacji zostaną udokumentowane w eCRF przez
GP. Poważne AE (SAE) należy zgłaszać faksem
w ciągu 24 godzin od momentu dowiedzenia się o tym. Niezależnie
Rada ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa (DSMB) będzie
ustanowiony w celu regularnej oceny ryzyka bezpieczeństwa na podstawie
danych dotyczących bezpieczeństwa. W przypadku kumulatywnego wystąpienia
SAE lub odmiedniczkowe zapalenie nerek, DSMB podejmie decyzję, czy
kontynuować lub przerwać proces.

Rozważania etyczne

Uzyskano akceptację etyczną od Niezależnego
Komisja Etyki Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Getyndze (nr
16/11/16). Badanie zostanie przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej
Praktyki Klinicznej
(GCP). Arkusz informacyjny dla pacjenta został opracowany zgodnie z
obowiązującymi standardami komisji etycznej.
Podczas włączenia lekarze rodzinni zapewniają pełną informację ustną
o ryzyku, korzyściach i procedurach badania oraz uzyskać świadomą
zgody pacjentów. Pacjenci deklarują zgodę na ujawnienie
pseudonimizowanych danych na podstawie
aktualne przepisy o ochronie danych. Wszystkie związane z pacjentem
dane będą traktowane poufnie. Pacjenci mogą wycofać
ich zgody na udział w rozprawie w dowolnym momencie.

To badanie jest uzasadnione etycznie, ponieważ mało prawdopodobne jest, aby wyrządził o szkodę
ze względu na dobrą prognozę stanu zdrowia i zastosowanie
znanych i autoryzowanych leków na okres nie dłuższy niż
5 dni. Dodatkowo pacjenci zostaną poinformowani, że jeśli
jeśli objawy utrzymują się lub nawracają mogą powrócić do
możliwość wykonywania ćwiczeń w dowolnym momencie i w razie
potrzeby można rozpocząć leczenie antybiotykami.

Korzyści ciąż dla poszczególnych osób jest oszczędność pacjentów
niepotrzebne leczenie antybiotykami i możliwość działania niepożądane antybiotyków
efekty. Ogólnie rzecz biorąc, redukcja niepotrzebnego antybiotyku
recepty pomagają zmniejszyć rozwój oporności ci.

Zaangażowanie pacjenta

Stosujemy różne podejścia, aby uwzględnić punkt widzenia pacjentów
w projektowaniu i prowadzeniu tego badania.

Rada pacjentów

Rada pacjentów, w której uczestniczył o 10 pacjentów z przebyłym ZUM
będzie towarzyszyć wszystkim procedurom badawczym, niektórzy
członkowie zarządu brali już udział w poprzednim badaniu
UTI [10]. Rada pacjentów spotyka się regularnie
i bierze udział w dyskusji nad dokumentami badawczymi
i materiałami. Wniosą również swoje perspektywy
aby pomóc w rekrutacji pacjentów, omówić wyniki
i wspieranie wdrażania wyników.

Zaangażowanie przedstawicieli pacjentów

Przedstawiciel pacjenta zaangażowany w aktualizację
Niemieckie wytyczne dotyczące ZUM [19] zatwierdził REGATTA
badanie kliniczne, jego projekt, punkty końcowe i aspekty związane z pacjentem.
Nie zaplanowano dalszych zmian w protokole.

Poprzednie doświadczenia

Przeprowadzono wywiady z pacjentami biorącymi udział w poprzednim badaniu ICUTI
po udziale w badaniu [22]. Podkreślili oni znaczenie poczucia
„bezpieczeństwa” w badaniu w odniesieniu do wiarygodności
ulga objawowa. Wyniki te zostały uwzględnione w planowaniu REGATTA.
W związku z tym nie mamy ramienia placebo, ale pozostajemy przy
projekcie z dwoma aktywnymi metodami leczenia.
Ponadto, jak docenili pacjenci w ICUTI, lekarze rodzinni będą
zalecamy konsultację w przypadku utrzymujących się objawów.

Koncepcję opóźnienia terapii antybiotykowej popierają
różne badania międzynarodowe [5, 23]. W holenderskiej kohorcie
na przykład badanie [5] wykazało, że jedna trzecia kobiet z podejrzeniem
UTI byli skłonni dożyć terapię antybiotykową – chociaż w
w tym badaniu nie ma alternatywnej terapii poza czujnym czekaniem
został dostarczony.

Rejestracja

Badanie to jest zarejestrowane w serwisie clinical [trials.gov](https://www.trials.gov) (NCT03151603)
ze skrótem REGATTA.

Dyskusja

Badanie to pokaże, czy stosowanie antybiotyków w przypadku
niepowikłanego ZUM można ograniczyć dzięki tej alternatywnej
metodzie leczenia. Chcemy zbadać, czy początkowe
leczenie UU jest bezpieczną skuteczną alternatywą
strategia leczenia u kobiet z niepowikłanym ZUM.
Wybierając projekt efektywności porównawczej,
być w stanie udowodnić skuteczność dwóch terapii
strategii, a nie tylko skuteczność leków.

Celem badania REGATTA jest stworzenie dowodów na alternatywną
opcję leczenia ZUM oraz dostarczenie informacji na temat skuteczności
klinicznej i potencjału
zmniejszyć stosowanie antybiotyków. Wyniki badań mogą wskazywać na
alternatywne leczenie dla kobiet, które chcą
uniknąć leczenia antybiotykami, co może potencjalnie zmienić
leczenie ZUM za pomocą tego podejścia, które idealnie pasuje
w codziennych czynnościach podstawowej opieki zdrowotnej. W przeciwieństwie do wielu
Badania dotyczące zakażeń układu moczowego skupiają się na pacjentach z mikrobiologicznymi

udowodnione UTI, badanie to, podobnie jak poprzednie badanie ICUTI, podąża za bardziej pragmatycznym podejściem, włączając pacjentów prezentujących typowe objawy. Próba badawcza pacjentów z niepowikłanym UTI, którzy są innym przypadkiem zdrowi, reprezentuje typową populację praktyki.

Zatem trafność zewnętrzna jest wysoka, a uzyskane wyniki można łatwo zastosować w codziennej praktyce lekarskiej.

Aby ocenić liczbę i gatunek bakterii, posiewy moczu zostaną dostarczone na etapie włączenia w badanie w celach badawczych. Wyniki pozwolą na rozróżnienie pacjentów z infekcjami bakteryjnymi i bez nich w analizie oraz dostarczą danych na temat oporności w przypadku konieczności wtórnego leczenia antybiotykami. Ponownie, jest to podejście pragmatyczne, ponieważ decyzje dotyczące leczenia niepowikłanego UTI są zwykle podejmowane bez specyfikacji mikrobiologicznej w praktyce ogólnej.

Cele badania W

W tym badaniu zamierzamy zbadać korzyści i potencjalne ryzyko dwóch różnych strategii leczenia UTI. Korzyścią będzie mniejsza liczba recept na antybiotyki, co oznacza zmniejszenie wskazań i kosztów ubocznych i kosztów. Jednocześnie nie bardzo ostrożnie rozważymy potencjalne ryzyko większego obciążenia objawami. Dlatego wybrano dwa wspólne pierwotne punkty końcowe, aby odzwierciedlić oba aspekty. Ponadto kryteria bezpieczeństwa zostaną ocenione na podstawie kilku punktów końcowych bezpieczeństwa, takich jak pacjenci ze słabymi wynikami, nawroty i powikłania UTI, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz liczba AE i SAE do 28. dnia.

Lek badawczy

UU ma właściwości antyseptyczne i przeciwdrobnoustrojowe, które przypisuje się hydrochinonom i garbnikom [12]. UU jest skoncentrowany w moczu i wykazał skuteczność przeciwko bakteriom wywołującym UTI [13]. Ponieważ istnieje niewiele danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności UU w niepowikłanym UTI, konieczne są dalsze badania. Podobne badanie bada, czy UU w porównaniu z placebo i zalecenie przyjmowania ibuprofenu w porównaniu z brakiem zalecenia przynosi ulgę w objawach ze strony układu moczowego u kobiet z niepowikłanym UTI. Wyniki tego badania i REGATTA dostarczą dowodów na strategię mającą na celu zmniejszenie stosowania antybiotyków [24].

Grupa kontrolna w REGATTA będzie leczona fosfomycyną zgodnie z zaleceniami niemieckiego przewodnika UTI jako jedną z opcji leczenia pierwszego rzutu w niepowikłanym UTI [19]. Wskaźniki oporności na fosfomycynę w odniesieniu do E. coli są niskie [5], a leczenie objawowe jest skuteczne. Zgodnie z informacjami o produkcie i zaleceniami przewodnika leczenie pojedynczą dawką jest wystarczające w UTI [25–27].

Ponieważ ZUM może ustąpić samoistnie, trzecia grupa, która zajmowała się wyłącznie obserwacją, mogłaby wygenerować więcej danych na temat

skutków strategii leczenia typu „obserwuj i czekaj”. Może to jednak również prowadzić do niższego wskaźnika uczestnictwa. Pacjenci w tym badaniu otrzymają substancję czynną niezależnie od tego, do której grupy zostaną przydzieleni losowo.

Procedury próbne

Nieskomplikowane ZUM mają dobre rokowanie i zazwyczaj nie wymagają konsultacji kontrolnych. Aby zastosować to pragmatyczne podejście i jak najmniej wpłynąć na przebieg objawów, w tym badaniu zaplanowano tylko jedną wizytę końcową w 28. dniu bez kontaktu z lekarzem rodzinnym. Wizyty kontrolne są możliwe w dowolnym momencie, jeśli objawy utrzymują się lub

powtarzają się.

Zmiany w typowych procedurach GP związane z badaniem są minimalizowane w celu optymalizacji ważności zewnętrznej. Niemniej jednak GP mogą zdecydować, czy dalsze procedury diagnostyczne lub zmiana początkowej strategii leczenia są konieczne u pacjentów z np. uporczywymi lub pogarszającymi się objawami. W tym badaniu staraliśmy się, aby wysłać do GP i pacjentów tylko jak najprostsze i najrozsądniejsze.

Wyniki jakościowego badania doświadczeń lekarzy z badaniem klinicznym potwierdzają, że procedury badania powinny być tak proste, jak to możliwe, aby pomyślnie wdrożyć badanie kliniczne w medycynie rodzinnej [28]. Dlatego też dodatkowe procedury (tj. pomiar spożycia płynów lub USG w celu wykrycia resztkowego moczu lub kamieni nerkowych) nie zostały ocenione.

Bezpieczeństwo

Pacjenta nie planuje się żadnych inwazyjnych procedur związanych z badaniem. Posiew moczu zostanie wykonany przy włączeniu, aby w razie potrzeby można było rozpocząć konkretną terapię antybiotykową w przypadku uporczywych lub nawracających objawów.

Szacujemy, że niepożądane zdarzenia lekowe będą występować rzadziej w przypadku UU niż w przypadku terapii antybiotykowej i nie spodziewamy się skomplikowanych przebiegów choroby, ponieważ UTI jest łagodną chorobą. Ponadto w obu grupach cykl leczenia są bardzo krótkie.

Chociaż istnieje niewiele danych, ryzyko odmiedniczkowego zapalenia nerek po leczeniu UTI bez antybiotyków jest często wspominane [3, 29]. W

badaniu ICUTI porównujemy ibuprofen z fosfomycyną w przypadku niepowikłanego UTI, tylko u 5 z 241 pacjentów leczonych ibuprofenem podejrzewano odmiedniczkowe zapalenie nerek [10]. Oczekujemy, że niektórzy pacjenci będą wymagać leczenia antybiotykami po niepowodzeniu lub będą wymagać leczenia bez antybiotyków, ale przeważać będą korzyści pacjentów z ustąpieniem objawów bez antybiotyków. Ostatecznie wskaźnik nawrotów może wzrosnąć – zostanie to ocenione w badaniu. Częstość występowania odmiedniczkowego zapalenia nerek/gorączkowego UTI i słabe wyniki w obu grupach będą monitorowane. W badaniu uzupełniającym ocenimy liczbę pacjentów z nawracającym UTI lub odmiedniczkowym zapaleniem nerek po 3 miesiącach.

Wnioski

Potwierdzenie hipotezy badania może doprowadzić do ponownej oceny zalecanego leczenia niepowikłanego UTI. Stosowanie UU jako pierwszej linii leczenia może okazać się skuteczne w łagodzeniu objawów UTI i zmniejszaniu stosowania antybiotyków. Może również korzystnie wpływać na wskaźniki oporności.

Skróty

AE: zdarzenie niepożądane; AUC: pole pod krzywą DDD: zdefiniowana dawka dobową; eCRF: elektroniczny formularz raportu przypadku; GP: lekarz ogólny; ITT: zamiar leczenia; PP: zgodnie z protokołem; SAE: poważne zdarzenie niepożądane; UTI: zakażenie dróg moczowych; UU: Uva-ursi

Podziękowania Autorzy

Dziękujemy wszystkim lekarzom rodzinnym i personelowi gabinetu za udział w badaniu. Dziękujemy Clinical Study Management (KSM), Göttingen, za przygotowanie badania (sprawy regulacyjne i zarządzanie projektem), Hospital Pharmacy of the University Hospital of Schleswig-Holstein (UKSH), Haupt Pharma Wülfling GmbH, Member of Aenova Group, Gronau, oraz Laboratory Amedes Medizinische Dienstleistungen GmbH, Göttingen za wsparcie.

Finansowanie Badanie sfinansowało Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych Niemiec (nr. 01KG1601). Podmiot finansujący nie miał żadnej roli w projekcie badania i nie będzie miał wpływu na zbieranie, analizę ani raportowanie danych.

Dostępność danych i materiałów Zestawy

Dane wykorzystane i/lub analizowane w trakcie bieżącego badania są dostępne u autora korespondencyjnego na uzasadnione żądanie.

Wkład autorów

IG, EHP, GS, JB i MM mieli oryginalny pomysł na badanie. Wszyscy autorzy wnieśli znaczący wkład w realizację badania i wnieśli odpowiedni wkład intelektualny. IG, JB i GS będą nadzorować praktyki i zarządzać badaniem na co dzień. KA, NF, IG, JB i EHP napisali manuskrypt. TF i KW wnieśli znaczący wkład w analizę statystyczną. Wszyscy autorzy przeczytali i zatwierdzili ostateczny manuskrypt.

Zatwierdzenie etyczne i zgoda na udział

Zatwierdzenie etyczne zostało uzyskane przez Niezależną Komisję Etyczną Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Getyndze (nr 16/11/16). Przed jakimikolwiek procedurami związanymi z badaniem od wszystkich uczestników zostanie uzyskana pisemna zgoda.

Zgoda na publikację Nie dotyczy.

Konflikty interesów Autorzy

Nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów. Firma Haupt Pharma Wulfing GmbH została zakontraktowana do produkcji i ponownego pakowania leku testowego (Arctuvan®). Firma nie miała wpływu na projekt badania i nie będzie uczestniczyć ani w zarządzaniu projektem klinicznym, ani w gromadzeniu, analizie i interpretacji danych.

Uwaga wydawcy: Springer

Nature zachowuje neutralność w kwestii roszczeń jurysdykcyjnych zawartych w publikowanych mapach i powiązaniach instytucjonalnych.

Szczegóły autora 1

Instytut Medycyny Ogólnej, Wydział Lekarski w Hanowerze, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hanover, Niemcy.²Katedra i Klinika Medycyny Ogólnej, Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Getyndze, Humboldtallee 38, 37073 Getynga, Niemcy.³Wydział Badań nad Uslugami Zdrowotnymi, Instytut Zdrowia Publicznego i Badań Pielęgniarskich, Uniwersytet w Bremie, Brema, Niemcy.⁴Wydział Statystyki medycznej, Uniwersyteckie Centrum Medyczne w Getyndze, Humboldtallee 32, 37073 Getynga, Niemcy.⁵Katedra Biometrii Medycznej i Epidemiologii, Uniwersyteckie Centrum Medyczne Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Niemcy.⁶Podstawowa opieka zdrowotna i nauki populacyjne, Uniwersytet

Wydział u Lekarskiego Southampton, Aldermoor Health Centre, 7 Southampton SO16 5ST, Wielka Brytania.

Wydział Medycyny Ogólnej

Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2/D7, 97080 Würzburg, Niemcy.

Otrzymano: 22 sierpnia 2017 r. Przyjęto: 22 czerwca 2018 r.

Published online: 03 July 2018

Bibliografia 1.

Little P, Merriman R, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA i in. Prezentacja, wzorzec i naturalny przebieg ciężkich objawów oraz rola antybiotyków i oporności na antybiotyki u pacjentów zgłaszających się z podejrzeniem niepowikłanego zakażenia dróg moczowych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej: badanie obserwacyjne. *BMJ*. 2010;340:b5633. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5633>.

2. Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA i inni. Skuteczność pięciu różnych podejść w leczeniu zakażeń układu moczowego: randomizowane badanie kontrolowane. *BMJ*. 2010;340:c199. <https://doi.org/10.1136/bmj.c199>.

3. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomizowane badanie kontrolowane nitrofurantoiny w porównaniu z placebo w leczeniu niepowikłanych zakażeń dróg moczowych u dorosłych kobiet. *Br J Gen Pract*. 2002;52:729–34.

4. Bleidorn J, Gagyor I, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Leczenie objawowe (ibuprofen) czy antybiotyki (cyprofloksacyna) w przypadku niepowikłanego zakażenia układu moczowego?—wyniki randomizowanego kontrolowanego badania pilotażowego. *BMC Med*. 2010;8:30. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-30>.

5. Knottnerus BJ, Geerlings SE, van Charante EP, ter Riet G. Kobiety z objawami niepowikłanego zakażenia dróg moczowych: częstość skutecznego leczenia antybiotykami: prospektywne badanie kohortowe. *BMC Fam Pract*. 2013;14:71. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-71>.

6. Ong DSY, Kuyvenhoven MM, van Dijk L, Verheij TJM. Antybiotyki dla zaburzenia układu oddechowego, uszu i dróg moczowych oraz ich skuteczność wśród lekarzy rodzinnych. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:587–92. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn230>.

7. Hollis A, Ahmed Z. Racjonalne przechowywanie antybiotyków. *N Engl J Med*. 2013;369:2474–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1311479>.

8. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Układ moczowy zakażenie: zgłaszana przez pacjentów częstość występowania i związane z tym koszty. *Ann Epidemiol*. 2000;10:509–15.

9. Leydorn GM, Turner S, Smith H, Little P. Poglądy kobiet na temat leczenia i przyczyn zakażeń dróg moczowych: jakościowe badanie wywiadowe. *BMJ*. 2010; 340:c279. <https://doi.org/10.1136/bmj.c279>.

10. Gágyor I, Bleidorn J, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen kontra fosfomicyna w leczeniu niepowikłanych zakażeń układu moczowego u kobiet: badanie randomizowane kontrolowane. *BMJ*. 2015;351:h6544. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6544>.

11. Vik I, Bollestad M, Grude N, Baerheim A, Molstad S, Bjerrum L, Lindbaek M. Ibuprofen kontra mecylinam w leczeniu niepowikłanego zapalenia pęcherza moczowego – protokół badania z randomizacją kontrolowaną *BMC Infect Dis*. 2014;14:693. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0693-y>.

12. Gruenewald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR dla medycyny ziółowej. 4. wyd. Montvale, NJ: Thompson Healthcare Inc.; 2007.

13. Kedzia B, Wrociński T, Mrugasiewicz K, Gorecki P, Grzeźwińska H. Przeciwbakteryjne działanie moczu zawiera produkty metaboliczne arbutyny. *Med Dosw Mikrobiol*. 1975;27:305–14.

14. Europejska Agencja Leków, Komitet ds. Ziółowych Produktów Leczniczych (HMPC). Wspólnotowa monografia zielarska dotycząca *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Wiosna, folium; 2012. s. 1–6.

15. Albrecht J, Kreyes G. Langzeitbehandlung von Dauerkatheterpatienten: Chemoprophylaxe oder Phytotherapie? *Ekstra urol*. 1988;11(5):277–80.

16. Flower A, Wang L, Lewith G, Liu JP, Li Q. Chirski ziołowe lekarstwo na leczenie nawracających zakażeń układu moczowego u kobiet. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD010446. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010446.pub2>.

17. Joos S, Glasse K, Musselmann B. Medycyna ziołowa w podstawowej opiece zdrowotnej w Niemczech: perspektywa pacjenta. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:294638. <https://doi.org/10.1155/2012/294638>.

18. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Profilaktyczne działanie UVA-E u kobiet z nawracającym zapaleniem pęcherza moczowego: wstępny raport. *Curr Ther Res*. 1993;53:441–3. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(05\)80204-8](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(05)80204-8).

19. Kranz J, Schmidt S, Lebert C i in. Epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka i leczenie niepowikłanych zakażeń bakteryjnych u pacjentów ambulatoryjnych

- nabyte zakażeń układu moczowego u pacjentów dorosłych: aktualizacja interdyscyplinarnych wytycznych AWMF S3 z 2017 r. (artykuł w języku niemieckim). *Urologe A*. 2017; 56(6):746–58. <https://doi.org/10.1007/s00120-017-0389-1>.
20. Wild DJ, Clayson DJ, Keating K, Gondek K. Walidacja pacjenta-ankieta przeprowadzona w celu zmierzenia upośledzenia aktywności doświadczonego przez kobiety z niepowikłanym zakażeniem dróg moczowych: ocena upośledzenia aktywności (AIA). *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:42.
 21. Kieser M, Friede T, Gondan M. Ocena istotności i statystycznej i istotności klinicznej. *Stat Med*. 2013;32:1707–19.
 22. Bleidorn J, Bucak S, Gágyor I, Hummers-Pradier E, Dierks M. Dlaczego pacjenci z zakażeniem dróg moczowych biorą udział w badaniu klinicznym? Badanie jakościowe w niemieckiej medycynie rodzinnej. *Ger Med Sci*. 2015;13:Doc17.
 23. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Częstość występowania, ciężkość, poszukiwanie pomocy i leczenie niepowikłanego zakażenia dróg moczowych: badanie populacyjne. *Br J Gen Pract*. 2015;65(639):e702–7.
 24. Trill J, Simpson C, Webley F i in. Ekstrakt z Uva-ursi i ibuprofen jako alternatywne metody leczenia infekcji dróg moczowych u dorosłych kobiet (ATAFUTI): protokół badania dla randomizowanego badania kontrolowanego. *Trials*. 2017;18:421. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2145-7>.
 25. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. Porównanie pojedynczej dawki fosfomicyny trometamolu (Monuril) i 5-dniowego cyklu trimetoprimu w leczeniu niepowikłanego zakażenia dolnych dróg moczowych u kobiet. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10:39–47.
 26. Lobel B. Krótkoterminowa terapia niepowikłanych zakażeń dróg moczowych obecnie. Wyniki kliniczne potwierdzające teorię. *Int J Antimicrob Agents*. 2003; 22(Suppl 2):85–7.
 27. Stein GE. Porównanie pojedynczej dawki fosfomicyny i 7-dniowego cyklu leczenia nitrofurantoiną u pacjentek z niepowikłanym zakażeniem dróg moczowych. *Klinika Ter*. 1999;21:1864–72. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)86734-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)86734-X).
 28. Bleidorn J, Költzsch C, Hummers-Pradier E, Gágyor I, Theile G. Rodzina lekarzy jako badacze badań klinicznych? - jakość ciowego badania doświadczeń lekarzy z podwójnie ślepego badania klinicznego. *Fam Med Med Sci Res*. 2014;3: 122. <https://doi.org/10.4172/2327-4972.1000122>.
 29. Richards D, Toop L, Chambers S, Fletcher L. Odpowiedź na antybiotyki kobiety z objawami zakażenia dróg moczowych, ale z ujemnymi wynikami badania moczu za pomocą paska moczowego: podwójnie ślepe, randomizowane badanie kontrolowane. *BMJ*. 2005;331(7509): 143. Epub 2005, 22 czerwca

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

