

# Broj i zastupljenost kliničkih ispitivanja antimikrobnih lijekova

---

**Gaurina, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:546706>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET  
I  
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Petra Gaurina**

**BROJ I ZASTUPLJENOST KLINIČKIH ISPITIVANJA ANTIMIKROBNIH  
LIJEKOVA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Doris Rušić**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET  
I  
KEMIJSKO TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Petra Gaurina**

**BROJ I ZASTUPLJENOST KLINIČKIH ISPITIVANJA ANTIMIKROBNIH  
LIJEKOVA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Doris Rušić**

**Split, rujan 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Doris Rušić

### BROJ I ZASTUPLJENOST KLINIČKIH ISPITIVANJA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA

Petra Gaurina, broj indeksa: 235

#### Sažetak

**Cilj:** Cilj je rada utvrditi ukupne brojeve te broj i udio kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija kao i koliki je udio ovih istraživanja financiran od strane industrije u posljednjih šest godina u Europskoj uniji, Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Brazilu, Švicarskoj, Kini i Japanu.

**Materijal i metode:** Dva su istraživača neovisno pregledala bazu kliničkih ispitivanja korištenjem naprednog pretraživanja. Radi se o bazi podataka *clinicaltrials.gov*, a pregled navedene baze proveden je uz korištenje zadanih ograničenja. Nakon pretraživanja, za svaku godinu u periodu 2016.-2021. određen je broj kliničkih ispitivanja faze 3 te broj kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija kako bi se odredio udio tih ispitivanja u ukupnom broju. Nadalje, nakon određivanja udjela, korištenjem dodatnog ograničenja određeni su broj i zastupljenost istraživanja faze 3 financiranih od strane industrije.

**Rezultati:** U svim promatranim državama uočava se trend porasta ukupnog broja intervencijskih kliničkih ispitivanja. Od proučavanih država, najviše kliničkih ispitivanja u posljednjih šest godina provedeno je u Europskoj uniji, a najmanje u Švicarskoj. Što se tiče broja kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, trend porasta održan je u svim državama. Najviše intervencijskih kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija u posljednjih šest godina provedeno je u Europskoj uniji, a najmanje ispitivanja ovog tipa provedeno je u Švicarskoj. Kad je riječ o udjelu kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, od 2019. godine uočava se trend porasta u svim državama, osim u Europskoj uniji. Što se tiče udjela ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije od 2019., u svim promatranim državama dolazi do trenda porasta osim u EU i Švicarskoj.

**Zaključak:** U svim proučavanim državama dolazi do porasta broja kliničkih ispitivanja faze 3 terapija za infekcije. Uočava se porast udjela kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Brazilu, Švicarskoj, Kini i Japanu dok u Europskoj uniji dolazi do blagog pada tog udjela od 2019. godine. U svim promatranim državama uočava se porast udjela kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije od 2019. osim u Europskoj uniji i Švicarskoj.

**Ključne riječi:** klinička ispitivanja, antimikrobni lijekovi

**Rad sadrži:** 65 stranica, 17 slika, 2 tablice i 96 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin - predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur
3. doc. dr. sc. Doris Rušić - mentor

**Datum obrane:** 26. 09. 2022.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14

**Mentor:** Doris Rušić, asst. prof., PhD

### NUMBER AND FREQUENCY OF CLINICAL TRIALS ON ANTIMICROBIAL DRUGS

Petra Gaurina, index number: 235

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to determine total numbers and number and percentage of phase 3 clinical trials on treating infections as well as the percentage of these trials financed by the industry in the past six years in the European union, United States of America, Canada, Brazil, Switzerland, China and Japan.

**Material and methods:** Two researchers independently screened the clinical trial database using an advanced search. This is the *clinicaltrials.gov* database, and the review of the said database was carried out using the default restrictions. After the search, for each year in the period 2016-2021. the number of phase 3 clinical trials and the number of phase 3 clinical trials for the treatment of infections were determined in order to determine the proportion of these trials in the total number. Furthermore, after determining the proportion, the number and representation of industry-funded phase 3 research was determined using an additional constraint.

**Results:** In all the observed countries, there is an increasing trend in the total number of interventional clinical trials. Of the studied countries, the most clinical trials in the last six years were conducted in the European Union, and the least in Switzerland. Regarding the number of clinical trials for the treatment of infections, the upward trend was maintained in all countries. The most interventional clinical trials for the treatment of infections in the last six years were conducted in the European Union, and the fewest trials of this type were conducted in Switzerland. When it comes to the share of clinical trials for the treatment of infections, from 2019, an increasing trend can be observed in all countries, except for the European Union. Regarding the share of industry-funded infection treatment trials from 2019, there is an upward trend in all observed countries, except in the EU and Switzerland.

**Conclusion:** In all the countries studied, there is an increase in the number of phase 3 clinical trials of therapies for infections. An increase in the share of phase 3 clinical trials for the treatment of infections is observed in the United States, Canada, Brazil, Switzerland, China and Japan, while in the European Union there is a slight decrease in this share from 2019. In all observed countries, an increase in the share of clinical trials for the treatment of infections funded by industry is observed from 2019, except in the European Union and Switzerland.

**Key words:** clinical trials, antimicrobial drugs

**Thesis contains:** 65 pages, 17 figures, 2 tables and 96 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Ana Šešelja Perišin, asst. prof., PhD - chair person
2. Dario Leskur, asst. prof., PhD
3. Doris Rušić, asst. prof., PhD - supervisor

**Defense date:** 26.09.2022.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Problematika antibiotske rezistencije .....	2
1.2. Povijest razvoja antibiotske rezistencije .....	3
1.3. Mehanizmi rezistencije .....	3
1.3.1. Sinteza enzima koji modificiraju ili inaktiviraju antibiotik .....	4
1.3.2. Promjena propusnosti staničnih membrana i <i>efflux</i> .....	4
1.3.3. Utjecaj bakterija na ciljne molekule djelovanja lijeka .....	5
1.4. Faktori koji potenciraju antimikrobnu rezistenciju .....	6
1.5. Multirezistentni sojevi bakterija, AWaRe klasifikacija .....	7
1.6. Problematika pandemije COVID-19 .....	8
1.6.1. Utjecaji pandemije na širenje rezistencije .....	9
1.7. Problematika razvoja novih antimikrobnih lijekova .....	11
1.7.1. Prepreke u financiranju novih antimikrobnih lijekova .....	12
1.7.2. Strategije povećanja ulaganja u razvoj novih antimikrobnih lijekova .....	13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	15
2.1. Cilj istraživanja .....	16
2.2. Hipoteze .....	16
3. MATERIJAL I METODE .....	17
4. REZULTATI .....	20
4.1. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Europskoj uniji .....	21
4.1.1. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Hrvatskoj .....	22
4.2. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u SAD-u .....	24
4.3. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Kanadi .....	25
4.4. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Brazilu .....	27
4.5. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Švicarskoj .....	28
4.6. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Kini .....	30
4.7. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Japanu .....	31
5. RASPRAVA .....	33
6. ZAKLJUČCI .....	42
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	44
8. SAŽETAK .....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ŽIVOTOPIS .....	58

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem doc.dr.sc. Doris Rušić na ukazanom povjerenju, pomoći i usmjeravanju prilikom pisanja diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojoj obitelji što su mi bili oslonac i podrška tijekom cijelog studija.*

*Hvala dragim prijateljima na prelijepim zajedničkim trenutcima na fakultetu i izvan njega.*

## **1.UVOD**



## 1.1. Problematika antibiotske rezistencije

Razvoj mikrobiologije, bolje poznavanje svojstava patogenih uzročnika i njihovih sekundarnih metabolita krajem 19. stoljeća postavilo je temelje u razvoju antimikrobnih lijekova koji smanjuju širenje i sprječavaju ozbiljne komplikacije zaraznih bolesti. Upotreba antibiotika koja traje više od 90 godina zbog njihove učinkovitosti te uglavnom blagih nuspojava značajno je doprinijela poboljšanju kvalitete života i produljenju životnog vijeka zbog liječenja i prevencije bakterijskih infekcija uslijed operativnih zahvata, kemoterapije i porođaja. Nedugo nakon primjene prvih antibiotika, uočeno je da su određene bakterije razvile otpornost na njihovo baktericidno djelovanje. Od Drugog svjetskog rata kada je došlo do masovnog uvođenja penicilina u terapiju do danas, 80 godina kasnije, raste broj patogena koji su razvili određen stupanj otpornosti na svaki dosad sintetiziran antibiotik, neovisno radi li se o antibiotiku kao proizvodu sekundarnog metabolizma gljivica ili o tvari dobivenoj sintetskim putem. Kao posljedica porasta rezistencije javila se povećana potreba za popratnom sintezom novih učinkovitih antimikrobnih agensa. Međutim, uvođenje svakog novog antibiotika u kliničku primjenu neizostavno prati i nastanak bakterija koje razvijaju određen mehanizam otpornosti. Iako se pretpostavlja da nastaje jedna otporna jedinka u ukupnoj populaciji od  $10^8$  jedinki, takve bakterije preživljavaju i razmjenjuju genetski materijal međusobno i svojim potomcima što je učinkovit proces poglavito zbog kratkog generacijskog vremena i jednostavnosti prokariotskog genoma (1,2). Navedeni je proces neizbježan prilikom primjene antimikrobnih agensa, ali može se smanjiti utjecaj dodatnih faktora koji pogoduju razvoju otpornosti. Najvažniji od dodatnih faktora su količina primijenjenih antibiotika i učestalost njihove primjene. Iz toga proizlazi da je racionalna farmakoterapija u pogledu propisivanja antibiotika važan faktor u borbi protiv daljnjeg potenciranja javnozdravstvene krize antimikrobne rezistencije. Postojeću situaciju dodatno otežava nedovoljno ulaganje u klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova. Iako se povijest razvoja antibiotika temelji na istraživanju prirodnih proizvoda od strane medicinskih kemičara kao protuteži popratnom razvoju otpornih sojeva bakterija, vremenom je sve više postajala očita potreba za inovacijama u pogledu strukture i meta djelovanja novih lijekova. O teškoći pronalaska novih strukturnih rješenja u razvoju lijekova govori činjenica da je od uvođenja kinolona do odobrenja primjene linezolida prošlo 40 godina (3).

## 1.2. Povijest razvoja antibiotske rezistencije

Iako se pojava otpornosti bakterija često povezuje s modernim vremenima od 20. stoljeća pa nadalje kad je došlo do dostupnosti antiinfektiva širokoj populaciji, važno je naglasiti da je riječ o prirodnom fenomenu. Kao što je već navedeno, bakterije proizvode antibiotike sekundarnim metabolizmom kako bi ograničile brojnost drugih bakterija u borbi za nutrijente potrebne za rast i razmnožavanje. Iz toga proizlazi činjenica da su i antibiotici i otpornost bakterija na njih pojave koje datiraju iz drevnih vremena, što antibiotike čini specifičnom skupinom lijekova. Datiranje bakterijske rezistencije iz drevnih vremena dokazano je pronalaskom gena koji kodiraju otpornost na predstavnike antibiotika kao što su tetraciklini, glikopeptidni i beta-laktamski antibiotici u različitim područjima gdje je isključen ljudski utjecaj. Radi se o područjima vječnog leda starog više od 30 tisuća godina (4). Dodatan dokaz drevnog postojanja rezistentnih bakterija proizlazi iz analize uzorka mikrobioma iz dijela pećine izolirane više od 4 milijuna godina. Ispitivanjem uzorka bakterija iz tog područja dokazano je postojanje rezistencije na 14 različitih komercijalno dostupnih antibiotika, čak i na daptomicin koji je terapijski izbor za rezistentne sojeve Gram-pozitivnih bakterija (5). Dakle, geni koji su važni za otpornost različitih sojeva bakterija sastavni su dio njihovog jednostavnog genoma koji im omogućava brzo i učinkovito adaptiranje na vanjske utjecaje u koje spada i djelovanje antimikrobnih lijekova. Promjene genoma koje su korisne za preživljavanje i postojanost bakterija u kratkom vremenskom periodu prevladaju u populaciji zahvaljujući brzom generacijskom vremenu i jednostavnosti genoma. Kad primjenom antibiotika dođe do eliminacije bakterijskih populacija osjetljivih na njegovo djelovanje, prirodnom selekcijom dolazi do širenja preostalih neosjetljivih bakterija uslijed smanjene kompeticije, što postaje intenzivnije češćim korištenjem lijeka (1,2).

## 1.3. Mehanizmi rezistencije

Iako su mehanizmi rezistencije bakterija raznovrsni, postoje tri glavna načina na koje bakterije razvijaju otpornost na antimikrobne lijekove, a to su sinteza enzima koji inaktiviraju ili modificiraju lijek, promjena propusnosti stanične membrane i izbacivanje lijekova (engl. *efflux*) te promjene u staničnim strukturama koje su ciljne molekule lijeka (6). Otpornost bakterijske jedinice na određene skupine antimikrobnih lijekova može biti postignuta različitim biokemijskim putevima. Također, bakterijska jedinka pomoću navedenih mehanizama može razviti otpornost prema različitim antibioticima. Na primjer, rezistencija na fluorokinolone

može se razviti na tri različita načina koja u isto vrijeme mogu koegzistirati u istoj bakteriji. S druge strane, određene bakterijske vrste pokazuju sklonost prema određenom mehanizmu rezistencije kao što su gram-negativne bakterije koje producirajući laktamaze razgrađuju peniciline, dok gram-pozitivne bakterije modificiraju strukturu penicilin vezujućeg proteina (7).

### **1.3.1. Sinteza enzima koji modificiraju ili inaktiviraju antibiotik**

Enzimi pomoću kojih bakterije modificiraju molekulu antibiotika najčešće kataliziraju reakcije acetilacije, fosforilacije i adenilacije. Ugradnjom novih kemijskih skupina na molekulu lijeka dolazi do steričkih smetnji prilikom vezivanja lijeka na ciljno mjesto, rezultirajući smanjenim afinitetom i povećanom minimalnom inhibitornom koncentracijom antibiotika. Radi se o antibioticima koji ostvaruju svoj učinak djelujući na sintezu proteina kao što su aminoglikozidi, kloramfenikol i linkozamidi (8). Osim smanjenog učinka, djelovanjem određenih bakterijskih enzima može doći do potpune inaktivacije molekule antibiotika. Primjer takvih enzima su beta-laktamaze koje hidroliziraju amidnu vezu laktamskog prstena uslijed čega dolazi do gubitka antibakterijskog djelovanja penicilina, cefalosporina, monobaktama i karbapenema, ovisno o vrsti enzima u bakterijskoj vrsti. Danas je poznato više od 1000 vrsta enzima koji su klasificirani po slijedu aminokiselina ili po biokemijskoj funkciji, odnosno po specifičnosti za supstrat (9). Iako je dokazano da su prisutne milijunima godina, opisane su prvi put godinu dana prije uvođenja prvog penicilina na tržište u ranim 40-im godinama prošlog stoljeća (4,10). Pojavom *Staphylococcus aureus* koja je rezistentna na penicilin producirajući penicilinaze kodirane plazmidima, došlo je do razvoja meticilina koji je otporniji na razgradnju i ima širi spektar djelovanja. Međutim, već 60-ih godina uočena je otpornost i na taj antibiotik. Kao dio bakterijske evolucije, prilikom izlaganja antibioticima produciraju se razne vrste ovih enzima koji ograničavaju učinkovitost novih predstavnika beta-laktama (11).

### **1.3.2. Promjena propusnosti staničnih membrana i *efflux***

S ciljem ostvarenja učinka, molekula antibiotika mora proći prirodne barijere koje štite bakteriju od vanjskih supstanci, a to su vanjska i/ili citoplazmatska membrana. Smanjena propusnost membrana posebno je izražena kod gram-negativnih bakterija koje u vanjskoj membrani sadrže porine, kanale važne za prolazak aminokiselina i hidrofилnih beta-laktama, tetraciklina i fluorokinolona. Primjer porinima posredovane rezistencije je mutacija u *oprD*

genu bakterije *Pseudomonas aeruginosa* čime dolazi do smanjene propusnosti za imipenem. U rezistentnim vrstama može doći do promjene tipa kanala, funkcije ili brojnosti što je često udruženo s drugim mehanizmima rezistencije, a posebno s izbacivanjem stranih molekula (*effluxom*) (12,13). Odstranjivanje stranih molekula kod bakterija uz pomoć pumpi za izbacivanje karakteristika je i gram pozitivnih i gram negativnih bakterija koja može biti specifična za određeni antibiotik ili nespecifična što je često prisutno kod bakterija rezistentnih na više lijekova, čime se stvara otpornost na učinak fluorokinolona, beta laktama, polimiksina te inhibitora sinteze proteina (14). Prva opisana rezistencija ovim mehanizmom uočena je kod tetraciklina definiranjem *tet* gena, a energija potrebna za odvijanje procesa proizlazi iz razmjene protona. Sojevi koji sadrže tet pumpe uglavnom su gram negativne bakterije otporne na tetraciklin i doksiciklin, dok sinteza MDR (engl. *multi-drug resistant*) pumpi uvjetuje otpornost na tigeciklin (15). Intrinzična otpornost bakterija gram pozitivnih bakterija na makrolide proizlazi iz sinteze MsrA posredovane plazmidima kod *Staphylococcus epidermidis* i kromosomski kodiranih MsrC pumpi kod *Enterococcus faecalis* koje pripadaju superporodici ABC transportera. Osim MsrC, prisutnost Lsa pumpi koje su također kodirane kromosomskim genima, važne su u razvoju otpornosti na streptogramin A i linkozamide (16).

### 1.3.3. Utjecaj bakterija na ciljne molekule djelovanja lijeka

Postoje dva načina na koja se ometa vezanje antiinfektiva na ciljne molekule. Prvi je način zaštita mete djelovanja koja je najbolje opisana u različitim sojevima bakterija otpornim na tetracikline. Posredstvom određenih proteina koji su analozi proteina važnih za elongaciju, spriječeno je vezivanje tetraciklina na ribosome uz popratne konformacijske promjene čime je omogućena normalna sinteza proteina. (17,18). Plazmidski posredovana sinteza Qnr proteina uzrokuje klinički važnu otpornost izolata na fluorokinolone. Radi se o proteinu koji štiti DNA girazu i topoizomerazu IV inhibirajući vezivanje fluorokinolona što predstavlja jedan od načina na koje bakterije postaju rezistentne na navedene antibiotike. Modifikacija ciljnih molekula ujedno je drugi način ometanja djelovanja antiinfektiva. Može doći do promjene svojstava veznog mjesta uslijed točkastih mutacija u genima pri čemu dolazi do promjene aminokiselinskog slijeda što je prethodno opisano za fluorokinolone, ali vrijedi i za rezistenciju na rifampicin uslijed promjena na veznom mjestu DNA-ovisne RNA polimeraze pri čemu ostaje očuvana aktivnost enzima (19). Osim točkastih mutacija, promjena mjesta vezivanja može biti posredovana enzimima pri čemu se na veznom mjestu dodaju različite kemijske

skupine. Najbolje proučen primjer ovog mehanizma je rezistencija na makrolide uslijed metilacije adeninskih ostataka 23rRNA 50S podjedinice ribosoma katalitičkim djelovanjem enzima. Na ovaj način dokazi do križne rezistencije na makrolide, linkozamide i streptogramin B antibiotike jer djeluju na istom mjestu (20). Uz točkaste mutacije i enzimski posredovanu promjenu veznih mjesta, postoji potpuna zamjena ciljnih molekula na koje djeluju antiinfektivi. Bakterijskom prilagodbom i evolucijom postignuta je sinteza drugih molekula koje imaju slično biološko djelovanje kao one molekule koje su podložne djelovanju antibiotika. Primjer takve zamjene je sinteza PBP2a (engl. *penicilin binding protein*) umjesto klasičnog PBP koji je meta djelovanja beta-laktama. Radi se o enzimu važnom za reakcije transpeptidacije i transglikozilacije pri sintezi peptidoglikana bakterijske stijenke. PBP2a za razliku od PBP ima mali afinitet za peniciline, cefalosporine (osim novijih predstavnika ceftobiproila i cetarolina) i karbapeneme, a otkriven je u MRSA (meticilin rezistentnoj *Staphylococcus aureus*) (21). Također, posjeduje transpeptidacijsku aktivnost, ali ne i transglikozilacijsku pa su potrebne i druge PBP izoforme za sintezu kvalitetne bakterijske stijenke (22). S vremenom su MRSA sojevi postali veliki terapijski problem, čak i u izvanbolničkim uvjetima jer se korištenje vankomicina kao antibiotika prvog izbora povezuje s gorim kliničkim ishodom u pogledu recidiva i veće smrtnosti. Dodatan problem predstavlja postojanje *S. aureus* intermedijarno ili potpuno rezistentne na vankomicin (23).

#### **1.4. Faktori koji potenciraju antimikrobnu rezistenciju**

Potenciranju javnozdravstvene krize antibiotske rezistencije najviše pridonosi prekomjerna i neadekvatna upotreba antibiotika u humanoj medicini. Zbog spore mikrobiološke dijagnostike i određivanja osjetljivosti patogena, liječnici se vode empirijskom terapijom u liječenju što često može biti neučinkovito, dovodeći do primjene drugih skupina lijekova dok se ne postigne izlječenje. Također, često dolazi do neopravdane upotrebe antibiotika u liječenju virusnih infekcija, preranog prestanka korištenja ili posuđivanja antibiotika od poznanika. Od ostalih problema, ističe se nedovoljna regulacija nad proizvodnjom i prodajom antibiotika u određenim zemljama što rezultira širokom dostupnošću jeftinih lijekova upitne kvalitete (24). Osim u humanoj, antibiotici se koriste i u veterinarskoj medicini te u poljoprivredi i uzgoju stoke što rezultira korištenjem desetaka tisuća tona antibiotika godišnje. U svim navedenim segmentima upotrebe, došlo je do pozitivnih rezultata na smanjenje brojnosti rezistentnih bakterija prilikom ograničavanja ekstenzivne potrošnje antibiotika na određenom području

(25,26). Rezultati novijih istraživanja pokazuju važnost dodatnog faktora u razvoju rezistencije na antibiotike, a to je postojanje mikroplastike nastale kao posljedica zagađivanja okoliša. Iako je potrebno provođenje dodatnih istraživanja vezanih uz ovu problematiku, postoje zabrinjavajući dokazi koji potvrđuju da čestice mikroplastike nisu samo povoljna površina za rast i razvoj mikroba. Naime, osim povoljnog učinka na preživljavanje bakterija, dolazi i do inkorporacije gena koji nose nukleotidni zapis važan za otpornost bakterija. Također, razgradnjom čestica plastike oslobađaju se depolimerizacijske tvari koje djeluju na bakterijsku stijenku što olakšava horizontalni prijenos gena. Navedeni način potenciranja rezistencije koji ne uključuje upotrebu antibiotika dodatno otežava situaciju s obzirom na to da je mikroplastika sveprisutna u okolišu nastala uslijed razgradnje većih komada plastike ili tijekom proizvodnih procesa (27,28). Osim povećanog onečišćenja okoliša, otežavajuću okolnost u suvremenom svijetu predstavlja porast ljudske populacije čime je olakšano širenje infektivnih bolesti, a tomu dodatno pogoduje i više putovanja. Iz svega navedenoga proizlazi da bez razvoja novih antibiotika uz racionalizaciju primjene i novih i starih agensa, borba u liječenju bakterijskih infekcija bit će znatno otežana. Za očekivati je da će liječenje infekcija biti dugotrajnije, manje uspješno i invazivno, uključujući uklanjanje mrtvog i inficiranog tkiva iz rane, amputacije, itd. Što se tiče ekonomskog utjecaja, neodgovarajuće suzbijanje infekcija dovest će do značajnog smanjenja sposobne radne snage, a neizbježan je utjecaj na obitelji oboljelih, zajednicu i zdravstveni sustav (29).

### **1.5. Multirezistentni sojevi bakterija, AWaRe klasifikacija**

Različiti putevi razvoja rezistencije odgovorni su za širenje multirezistentnih sojeva bakterija u bolničkim uvjetima čemu dodatno pogoduju nedovoljna primjena mjera bolničke higijene i neracionalna primjena antibiotika. U najvažnije predstavnike odgovorne za terapijski neuspjeh uslijed razvijene otpornosti ubrajaju se plazmidne AmpC beta-laktamaze i karbapenemaze, karbapenemaza pozitivni *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa*, enterobakterije pozitivne na beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL), meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*, vankomicin-rezistentni enterokok i penicilin-rezistentni *Streptococcus pneumoniae* (30). Zbog neosjetljivosti Gram-negativnih bakterija *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* na standardnu antimikrobnu terapiju, 90-ih godina prošlog stoljeća u kliničku upotrebu ponovno su se uveli polimiksin B i polimiksin E (kolistin), predstavnici polimiksina čija je nefrotoksičnost i neurotoksičnost ograničila kliničku primjenu. Svjetska

zdravstvena organizacija 2017. godine uvela je AWaRe (engl. *Access, Watch, Reserve*) klasifikaciju antibiotika s ciljem poboljšanja upravljanja nad propisivanjem antimikrobne terapije na lokalnoj, nacionalnoj i globalnoj razini. Prema ovoj klasifikaciji antibiotici se dijele u tri skupine, a to su ključna, prateća i rezervna, kako bi se napravila razlika u izboru antibiotika za liječenje uobičajenih patogena od multirezistentnih sojeva. U skupinu ključnih antibiotika ubrajaju se lijekovi koji se primjenjuju prvi u liječenju bakterijskih infekcija. Ako se primjenom tih antibiotika ne postigne odgovarajući klinički ishod, slijedi primjena lijekova iz skupine pratećih antibiotika koji imaju veću sposobnost potenciranja rezistencije. U treću skupinu ubrajaju se rezervni antibiotici koji se nalaze pod strogim nadzorom i primjenjuju se u težim kliničkim slučajevima kad ostali antibiotici nisu pokazali željeni učinak. Prema zadnjem ažuriranju klasifikacije iz 2021. godine, u rezervne antibiotike osim polimiksina ubrajaju se i aztreonam, četvrta i peta generacija cefalosporina, fosfomicin, oksazolidinoni, tigeciklin, kvinupristin/dalfopristin, daptomicin i ostali (31). Međutim, kao i kod ostalih antibiotika, s vremenom je došlo do pojave rezistentnih sojeva Gram-negativnih bakterija i na te skupine lijekova što znači da dosad sintetizirani antibiotici imaju ograničenu učinkovitost u suzbijanju tih „*pan-resistant*“ izolata (32).

## **1.6. Problematika pandemije COVID-19**

Bolest uzrokovana koronavirusom (COVID-19) infektivna je bolest uzrokovana mutiranim sojem SARS-CoV-2 virusa koja se prvi put pojavila 2019. godine u gradu Wuhanu u Kini (33). Rapidno širenje ove virusne bolesti dovelo je do proglašenja stanja pandemije od strane Svjetske zdravstvene organizacije 11. ožujka 2020. Lijekovi koji su već registrirani i nalaze se na tržištu imaju potencijalno važnu ulogu u sprječavanju ili skraćivanju trajanja hospitalizacije i u prevenciji pogoršanja zdravstvenog stanja oboljelih. Kao jedna od terapijskih mogućnosti koriste se antibiotici, najčešće u prevenciji sekundarnih bakterijskih infekcija kod hospitaliziranih pacijenata oboljelih od COVID-19, ali u određenim državama koriste se i rutinski kao dio terapije. Promatrajući utjecaj pandemije na već postojeću krizu antimikrobne rezistencije iz različitih perspektiva prikazanih u Tablici 1., može se zaključiti da postoji značajna povezanost između dviju pojava, a ukupni učinak i dalje je nepoznat (34).

### 1.6.1. Utjecaji pandemije na širenje rezistencije

Iako je još nepoznat ukupan učinak pandemije na razvoj rezistencije, vjerojatno je da dolazi do pogoršanja postojeće situacije te dodatnog preopterećenja zdravstvenog sustava uslijed neodgovarajućeg propisivanja antibiotika, njihovog neispravnog odlaganja, povećane upotrebe biocida i ometanja dijagnostike i liječenja drugih stanja. Klinička nesigurnost koja proizlazi iz manjka učinkovite dijagnostike i sve češće tzv. medicine na daljinu (engl. *telemedicine*), dodatno doprinose neodgovarajućoj primjeni antibiotika. Svjetska zdravstvena organizacija naglasila je važnost uvođenja upravljanja nad antimikrobnom terapijom kao odgovora zdravstvenog sustava na postojeću krizu. Glavne su potrebne kompetencije dijagnoza teške infekcije COVID-om uz postojanje drugih infekcija, izbjegavanje nepotrebne upotrebe antimikrobnih lijekova, korištenje medicinskih uređaja koji smanjuju širenje infekcija stečenih u bolničkim uvjetima i prihvaćanje mjera za prevenciju širenja zaraze. Također, Svjetska zdravstvena organizacija ne podržava upotrebu antibiotika kod blažih oblika infekcije koronavirusom uz malu vjerojatnost postojanja dodatne infekcije. Unatoč provedenim mjerama, tijekom nekoliko prvih mjeseci pandemije počela se uvelike primjenjivati kombinacija azitromicina i antimalarika hidroksiklorokina, posebno u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) što je čak dovelo do nestašice ovih lijekova iako nije postojalo dovoljno kliničkih dokaza koji su podržavali korist primjene. Proučavanjem kliničkih istraživanja u kojima je uključeno više ljudi, došlo je do saznanja da navedena kombinacija lijekova nije imala pozitivan ishod na smanjenje komplikacija i smrtnosti od COVID-a te je iz tog razloga i napuštena (35,36). O neopravdanoj rutinskoj primjeni antibiotika za ovu indikaciju govori i podatak da tek oko 7 % pacijenata razvije sekundarnu bakterijsku infekciju dok antibiotike prima više od 75 % zaraženih (37, 38). Osim neodgovarajućeg propisivanja, neodgovarajuće odlaganje u okolišu potiče selekciju višestruko rezistentnih sojeva bakterija koji se ubrzano šire, nadmašujući razvoj novih antimikrobnih agensa. Osim za popratne bakterijske infekcije, antibiotici se koriste i za liječenje dijareje koja se može javiti kao dio kliničke prezentacije bolesti. Kao neželjen učinak njihove upotrebe, neovisno o indikaciji, dolazi do promjene u crijevnoj mikrobioti pacijenta. Uočen je porast brojnosti rezistentnih *Enterococcus spp.*, a azitromicin smanjuje raznolikost mikrobiote uz porast rezistentnih gena *Streptococcus spp.* Također, postoje dokazi povezanosti poremećene ravnoteže crijevnih bakterija i goreg ishoda pacijenata oboljelih od COVID-a zbog učestalije respiratorne insuficijencije. Neuravnotežena mikrobiota kod ovih pacijenata dovodi do promjena u imunološkom odgovoru pacijenta uslijed čega dolazi do porasta citokina koji potenciraju upalu. Općenito, što se tiče povećane upotrebe



antibiotika tijekom pandemije, još nisu poznate posljedice koje će uslijediti iz neracionalne primjene, ali za očekivati je da će doći do pogoršavanja već postojeće javnozdravstvene krize antibiotske rezistencije još nedefiniranih razmjera što će uzrokovati porast smrtnosti uslijed nemogućnosti liječenja rezistentnih uzročnika infekcija. Smatra se da će posljedice problematike biti posebno izražene u slabije razvijenim državama u kojima već postojeće probleme u zdravstvu otežava manjak upravljanja nad antimikrobnom terapijom čime antibiotici postaju dostupniji široj populaciji (34). Osim prekomjerne upotrebe antibiotika, uslijed povećanih higijenskih mjera prisutno je i pretjerano korištenje dezinficijensa i antibakterijskih sapuna. Prekomjerno korištenje antibakterijskih sapuna nije opravdano jer i obični sapuni dostupni na tržištu sadrže surfaktante koji su važni za otapanje lipidnog sloja virusa čime dolazi do inaktivacije. Iz toga proizlazi zaključak da su obični sapuni učinkoviti i uzrokuju smanjenu transmisiju i ostalih patogena. U oba slučaja, prekomjernim korištenjem dolazi do promjene u brojnosti i sastavu komenzalnih bakterija na koži čime se utječe na imunološki sustav što predstavlja dodatan neželjen učinak. Također, kao posljedica povećanog korištenja, dolazi do nakupljanja i povećanja koncentracije različitih biocidnih proizvoda u okolišu čime dolazi do promjena u ekosustavu zbog uništenja korisnih bakterijskih vrsta. Čak i ako su te tvari prisutne u nižoj, subminimalnoj inhibitornoj koncentraciji, rezultat je razvoj rezistentnih sojeva bakterija. Od pozitivnih učinaka pandemije COVID-a na sprječavanje širenja antimikrobne rezistencije izdvaja se uvođenje epidemioloških mjera u koje se ubrajaju socijalna distanca, ograničavanje međunarodnih putovanja uz povećanu higijenu ljudi čime se sprječava infekcija i širenje zaraze različitim patogenima. Brzo i pouzdano razlikovanje virusnih od bakterijskih infekcija može se ostvariti proučavanjem vrijednosti određenih biomarkera pacijenta. Određivanje razine prokalcitonina ima dokazanu važnost u jedinicama intenzivne njege za detekciju bakterijske infekcije čime se skratila upotreba antibiotika za dva dana. Općenito, osim razvoja dijagnostike, poboljšane su i bolničke mjere kontrole infekcije zdravstvenih radnika uz primjenu uređaja za dekontaminaciju zraka i površina. Navedene mjere i postupci donekle su doveli do suzbijanja širenja i ostalih infekcija čime se iz ove perspektive smanjila potreba za primjenom antibiotika. Uz to, zdravstvena istraživanja provedena tijekom pandemije rezultirala su novim terapijskim pristupima u pogledu razvoja novih tehnologija prilikom izrade cjepiva što može biti korisno u liječenju drugih bolesti, potencijalno i karcinoma. Primjenom cjepiva dokazano se suzbija širenje infekcije COVID-19 što je dodatan pozitivan učinak na smanjenje propisivanja antibiotika. Uz to, ekonomski problemi zajedno s preopterećenjem zdravstvenog sustava stavili su infektivne bolesti i važnost ulaganja u javno zdravstvo u središte pozornosti javnosti što može dovesti do preispitivanja u pogledu razvoja

novih antimikrobnih lijekova. Uzimajući i pozitivne aspekte u obzir, utjecaj problematike pandemije na postojeću antimikrobnu rezistenciju nije još definiran, a međusobne interakcije ovih dviju pojava predmet su daljnjih istraživanja (34).

**Tablica 1.** Faktori povezani s pandemijom bolesti uzrokovane koronavirusom koji utječu na antimikrobnu rezistenciju (34)

<b>Faktori koji potiču razvoj rezistencije</b>	<b>Faktori koji smanjuju razvoj rezistencije</b>
-povećana upotreba biocidnih agensa u prirodi	-povećana higijena ruku
-zaustavljanje istraživanja drugih bolesti	-socijalna distanca
-nedozvoljena upotreba nekih agensa	-smanjen broj putovanja
-samoliječenje potaknuto medijskim utjecajem (npr. korištenje hidroksiklorokina)	-smanjenje broja infekcija uslijed preventivnih zaštitnih mjera
-nestašica lijekova i osobne zaštitne upotrebe	-usmjerenost javnosti na infektivne bolesti
-povećana empirijska primjena antibiotika za respiratorne bolesti	-uvođenje novih biomarkera
-preopterećenje zdravstvenog sustava	-smanjena primjena antibiotika zbog manje konzultacija
-povećanje telemedicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti	

### 1.7. Problematika razvoja novih antimikrobnih lijekova

S obzirom na činjenicu da se bakterije brzo prilagođavaju na djelovanje antibiotika i da je određen stupanj rezistencije razvijen na svaki dosad sintetiziran antibiotik, za uspješno liječenje bakterijskih infekcije neophodno je razvijati nove agense uz primjenu načela racionalne farmakoterapije kako bi se što dulje održala njihova učinkovitost. Skoro milijun ljudi godišnje umre zbog infekcija uzrokovanih rezistentnim patogenima, a smatra se da će do 2050. taj broj porasti do 10 milijuna što je više od broja ljudi preminulih od karcinoma (40). Osim neisplativosti farmaceutskim tvrtkama, dodatan problem u razvoju novih antibiotika predstavlja činjenica da dosad sintetizirani imaju poprilično jednostavne mehanizme bakteriostatskog i baktericidnog djelovanja, dok će u sintezi novih agensa biti potrebno pronaći nove mete lijekova na koje će djelovati sintetizirani antibiotici. Neki pokušaji ulaganja u nove antiinfektive koji djeluju na nove mete pokazali su se neuspješnima jer su male, sintetičke molekule dovele do izražene rezistencije već u ranim fazama kliničkih ispitivanja (41). Nasuprot takvim

molekulama, starije generacije antibiotika djeluju na više veznih mjesta na ciljnoj molekuli čime se sporije razvijala otpornost koja neizostavno prati razvoj antiinfektiva. Također, specifičnost novih agensa ograničava njihovu primjenu jer je cilj uspješno sintetizirati molekulu antibiotika koja djeluje na različite uzročnike koji se mogu nalaziti u podlozi infekcije. Primjerice, razvoj fidaksomicina kao visoko učinkovitog agensa specifičnog za liječenje infekcije bakterijom *Clostridium difficile* nije se pokazao isplativim u usporedbi s korištenjem generičkih pripravaka vankomicina koji su jeftiniji i imaju širi spektar djelovanja što ih čini klinički učinkovitijima i ekonomski isplativijima. Zbog navedenih nedostataka, noviji antiinfektivi koriste se kao druga linija u terapiji višestruko rezistentnih sojeva bakterija kad upotrebom starijih antibiotika nije postignut željeni klinički učinak. Također, većini antibiotika koji se danas nalaze u kliničkoj primjeni istekao je patent što kao i kod ostalih skupina lijekova rezultira pojavom jeftinijih, generičkih lijekova koji dovode do smanjenja cijene uslijed povećanja konkurencije na tržištu. Niska cijena dodatno je potencirala već postojeću široku upotrebu antibiotika što je rezultiralo pojavom višestruko rezistentnih bakterija i u izvanbolničkim uvjetima (42,43). Manje farmaceutske tvrtke proučavaju nova terapijska rješenja u koja ubrajaju detaljno istraživanje novih prirodnih antimikrobnih agensa, sintetsku proizvodnju tetraciklina i makrolida s ciljem uvođenja modifikacija u strukturi i ekspresiju poliketidnih gena za sintezu kompleksnih molekula. Uz navedene novije pristupe u razvoju lijekova, ali i uz korist koja proizlazi iz manjih troškova infrastrukture, manje biotehnoške tvrtke preuzimaju vodeću ulogu u pronalasku novih učinkovitih terapijskih rješenja u pogledu liječenja bakterijskih infekcija (44,45,46).

### **1.7.1. Prepreke u financiranju novih antimikrobnih lijekova**

Unatoč činjenici da pojava novih multirezistentnih sojeva bakterija predstavlja javnozdravstvenu opasnost, porast antimikrobne rezistencije popraćen je nedovoljnim ulaganjem farmaceutskih tvrtki u otkriće novih antibiotika. Umjesto ulaganja resursa u razvoj novih antiinfektivnih lijekova, velike farmaceutske tvrtke posvetile su se otkrivanju novih lijekova i razvoju generičkih lijekova za liječenje kroničnih bolesti i karcinoma koji su profitabilniji jer se radi o dugotrajnoj upotrebi i zahvaćen je velik broj populacije. Nedovoljna ulaganja u razvoj novih agensa posljedica su znanstvenih, regulatornih i financijskih prepreka. Iako je navedena problematika prepoznata od strane Svjetske zdravstvene organizacije, Svjetske banke i državnih vlasti što je rezultiralo ulaganjem u razvoj akcijskih planova u borbi

protiv antimikrobne rezistencije, područje razvoja novih antibiotika i dalje nije dovoljno razvijeno (47). Znanstvene prepreke odnose se na izazove povezane s otkrićem novih molekula kliničke važnosti dok se regulatorne prepreke odnose na regulatorna očekivanja vezana uz provođenje kliničkih ispitivanja. Unatoč važnosti znanstvenih i regulatornih prepreka, smatra se da upravo ekonomske prepreke predstavljaju najveći problem u razvoju jer uvelike odvrću potencijalna ulaganja u razvoj novih terapijskih agensa (48). Manjak profitabilnosti specifično se odnosi na antibiotike kao skupinu lijekova. Naime, bakterijske infekcije liječene antibioticima općenito traju tek nekoliko dana nakon čega prestaje pacijentova potreba za lijekom. Dakle, primjena antibiotika u liječenju ograničena je na kratak period, najdulje od nekoliko tjedana u određenim indikacijama što smanjuje profitabilnost zbog manje količine potrebne za određenog pacijenta. Ovakva terapijska situacija u potpunosti je suprotnosti u odnosu na liječenje kroničnih bolesti koje obilježava primjena lijekova tijekom dugog perioda nakon dijagnoze (49). Prijeteća antimikrobna rezistencija neizostavno prati primjenu svakog novog antibiotika što znači da će uvođenje novih agensa u kliničku primjenu biti popraćeno strategijom propisivanja lijeka samo za određene infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijskim sojevima što dodatno smanjuje profit ulagačima (47). Dakle, ako se i razvijaju novi lijekovi koji ostvaruju učinak protiv takvih sojeva, može se očekivati da će se učinkovitost tih lijekova vremenom smanjivati. Dodatno, kako antibiotici koji pripadaju istoj skupini imaju isti mehanizam djelovanja, rezistencija se može proširiti i na druge agense iz iste skupine (50).

### **1.7.2. Strategije povećanja ulaganja u razvoj novih antimikrobnih lijekova**

Kako bi se povećala profitabilnost farmaceutskim tvrtkama koje razvijaju nove antimikrobne agense, javila se ideja povećanja cijene antibiotika. Međutim, ideja je ubrzo napuštena jer zemlje nižeg stupnja ekonomskog razvoja trebaju imati osiguran pristup jeftinijim lijekovima da bi se spriječili smrtni ishodi uslijed infekcija, a to su ujedno i države u kojima se uslijed manjka akcijskih planova za racionalno propisivanje antibiotika antimikrobna rezistencija ubrzano širi (47). Također, cijene novih antibiotika općenito se održavaju nižim da bi se ograničilo plasiranje jeftinijih generičkih lijekova u kliničku primjenu (48). Financijske inicijative koje potiču ulaganje u antibiotike mogu se klasificirati u *push and pull* mehanizme. *Push* mehanizmi odnose se na smanjenje troška potrebnog za razvoj lijeka, dok *pull* mehanizmi osiguravaju nagradu za postavljanje lijeka na tržište. Svaki od navedenih mehanizama nosi određene prednosti i nedostatke. Što se tiče sniženja troškova te financiranja projekata manjim

tvrtkama u vidu davanja poticaja, nedostatak je što postoji mogućnost ulaganja u projekt koji može rezultirati neuspjehom. Također, manje biotehnološke tvrtke mogu biti nedovoljno motivirane za prihvaćanje takvih poticaja te je malo vjerojatno da će krenuti s razvojem lijeka od početka. Uvođenje subvencija podrazumijeva ulaganja javnih sredstava farmaceutskim tvrtkama čime se može izazvati negativno mišljenje javnosti. Osim davanja poticaja i subvencioniranja, postoji i uvođenje poreznih poticaja čija je prednost lako uvođenje preko vladajućih tijela. Manje tvrtke nemaju korist od smanjenja poreza jer im općenito nedostaje sredstava, a nedostatak je i potenciranje nezadovoljstva javnosti. *Pull* mehanizmi odnose se na nagradu za uspješno plasiranje antibiotika na tržište, a razvijeni su u Ujedinjenom Kraljevstvu uvođenjem nagrade za plasiranje lijeka na tržište (engl. *market entry reward*- MER) (51). Vladajuća tijela koja prihvate ovakvu strategiju poticanja ulaganja ne moraju na početku prilikom plasiranja lijeka na tržište odmah isplatiti navedene nagrade. Naime, kliničku primjenu svakog novog terapeutika prati bakterijska rezistencija kao prirodni fenomen što je čini neizbježnom. Povezivanje duljine učinkovitosti djelovanja antibiotika s nagradom za postavljanje lijeka na tržište pruža određenu korist. Nakon određenog vremena na tržištu i u kliničkoj primjeni u određenim vremenskim intervalima vrši se isplaćivanje nagrada tvrtki koja je lijek plasirala (52). Pruža se financijska motivacija za racionalno korištenje novog lijeka čime se smanjuje neispravno korištenje kako bi se osiguralo da je lijek djelotvoran kroz duži vremenski period. U ovom slučaju, nagrada u vremenskim intervalima predstavlja kompenzaciju za ograničeno korištenje lijeka. Također, ovim pristupom stavlja se naglasak na kandidate lijeka koji pokazuju dugoročnu učinkovitost u liječenju infekcija što može voditi tvrtke u pronalasku novih metoda za provjeru potencijala razvoja rezistencije prilikom samog istraživanja molekule. Dodatno, uvođenjem takvih novih molekula na tržište održava se postojanje same financijske strategije jer se izbjegava rizik velikih ulaganja u lijekove na koje se brzo razvije otpornost. Što se tiče negativne komponente ove strategije, njezinim uvođenjem farmaceutske tvrtke stupaju u veći rizik gubitka profita što može djelovati demotivirajuće (52).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Uvođenje novih učinkovitih antimikrobnih lijekova u kliničku primjenu postaje sve više važno zbog pogoršanja javnozdravstvene krize rezistencije, ali unatoč tomu popraćeno je nedovoljnim ulaganjem u klinička ispitivanja tih lijekova. Cilj je rada utvrditi ukupne brojeve te broj i udio kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija kao i koliki je udio ovih istraživanja financiran od strane industrije u posljednjih šest godina za promatrane države. Istražit će se u kojoj je mjeri pandemija bolesti COVID-19 utjecala na broj i udio kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija te na ulaganje industrije.

## **2.2. Hipoteze**

1. Općenito će kroz godine biti opažen porast broja kliničkih ispitivanja faze 3 terapija za infekcije.
2. Porast će udio kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija od 2019. godine.
3. Porast će udio kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije od 2019. godine.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

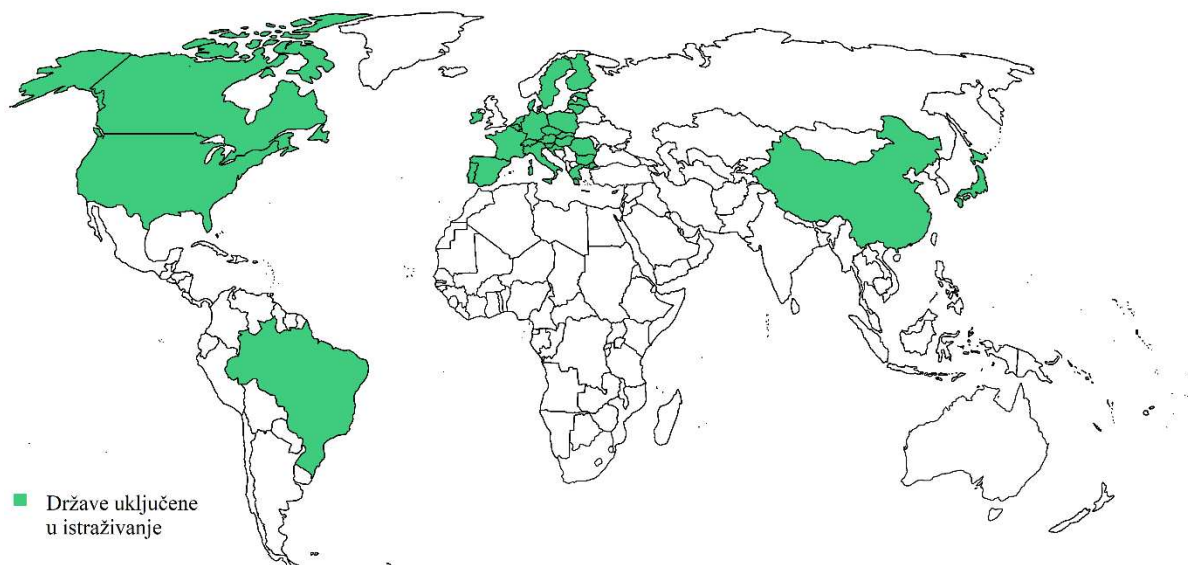


Dva su istraživača neovisno pregledala bazu kliničkih ispitivanja korištenjem naprednog pretraživanja u periodu od 18.3. do 22.3.2022. Radi se o bazi podataka *clinicaltrials.gov* koja pruža informacije o kliničkim ispitivanjima provedenim u 220 država. Pregled navedene baze proveden je uz korištenje zadanih ograničenja navedenih u Tablici 2. Nakon pretraživanja, za svaku godinu u periodu 2016.-2021. određen je broj kliničkih ispitivanja faze 3 te broj kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija kako bi se odredio udio tih ispitivanja u ukupnom broju. Nadalje, nakon određivanja udjela, korištenjem dodatnog ograničenja određeni su broj i zastupljenost istraživanja faze 3 financiranih od strane industrije. Rezultati su prikazani kao cijeli brojevi za broj ispitivanja i postotci za udio kliničkih ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u ukupnom broju te postotci za udio ispitivanja financiranih od strane industrije, a države uključene u istraživanje prikazane su na Slici 1.

**Tablica 2.** Zadana ograničenja za pregled baze podataka kliničkih istraživanja

<b>clinicaltrials.gov</b>
- Condition or disease: infection
- Study type: Interventional studies(clinical trials)
- Status: Recruiting
Enrolling by invitation
Active, not recruiting
- Phase: Phase Three
- Funder type: Industry
- period: 1.1.2016.-31.12.2016. do 1.1.2021.-31.12.2021.

Kako bi se proučio utjecaj pandemije bolesti uzrokovane koronavirusom, uspoređivana su dva parametra, broj i udio kliničkih ispitivanja u godinama prije i poslije pandemije COVID-19.

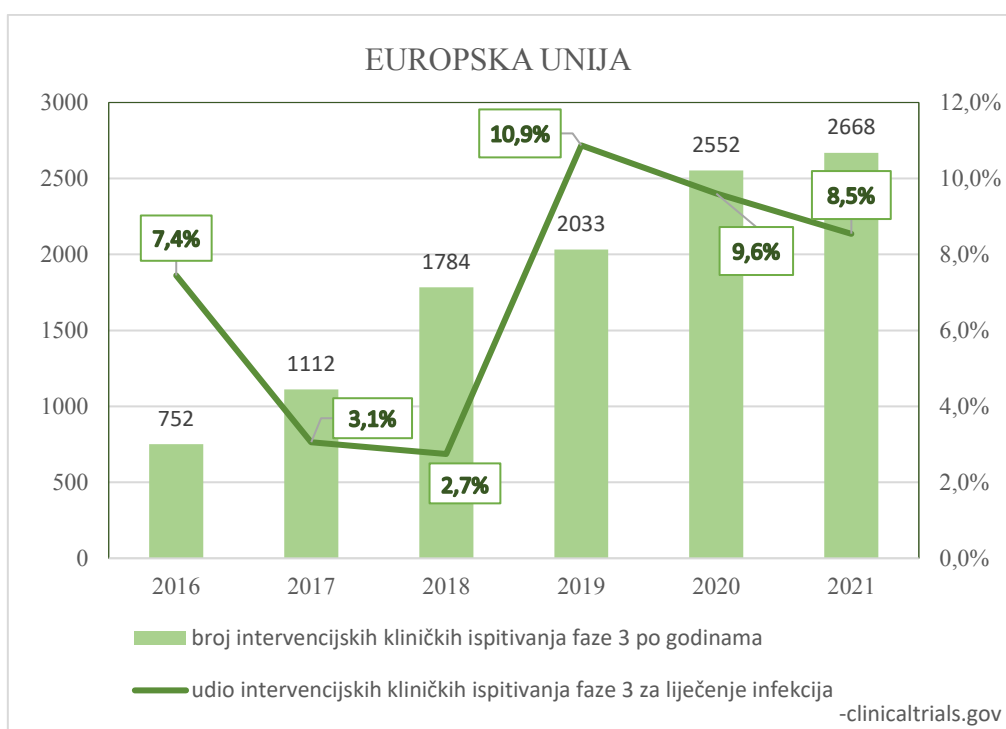


**Slika 1.** Države uključene u istraživanje

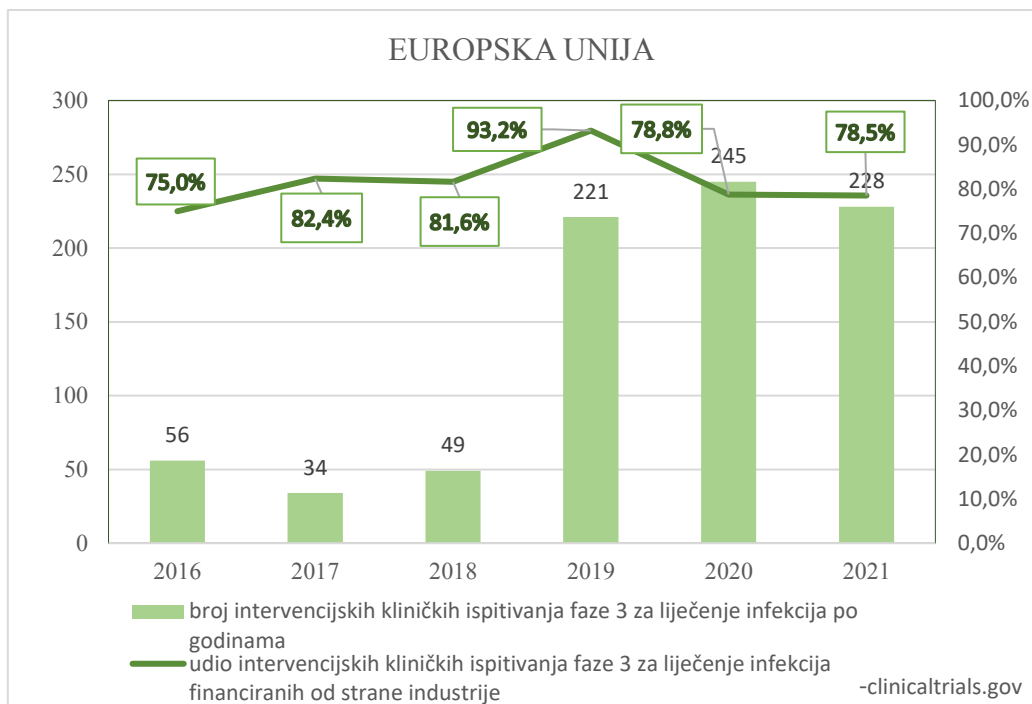
## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Europskoj uniji

Pregledom baze kliničkih ispitivanja *clinicaltrials.gov*, uočen je trend porasta kliničkih ispitivanja od 752 (2016.) do 2668 (2021.) u Europskoj uniji (EU) kao što je prikazano na Slici 2. Udio kliničkih ispitivanja novih antimikrobnih lijekova doseže minimum u 2018. godini kada iznosi 2,7 %, a maksimum u 2019. godini kada iznosi 10,9 %. Unatoč najvišem udjelu u 2019. godini, broj kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija vrhunac doseže u 2020. godini kada je provedeno ukupno 245 ispitivanja. Što se tiče kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija financiranih od strane industrije, vrhunac je iznosio 2019. godine kada je ostvaren udio od 93,2 % nakon čega se uočava trend blagog opadanja što se uočava na Slici 3.



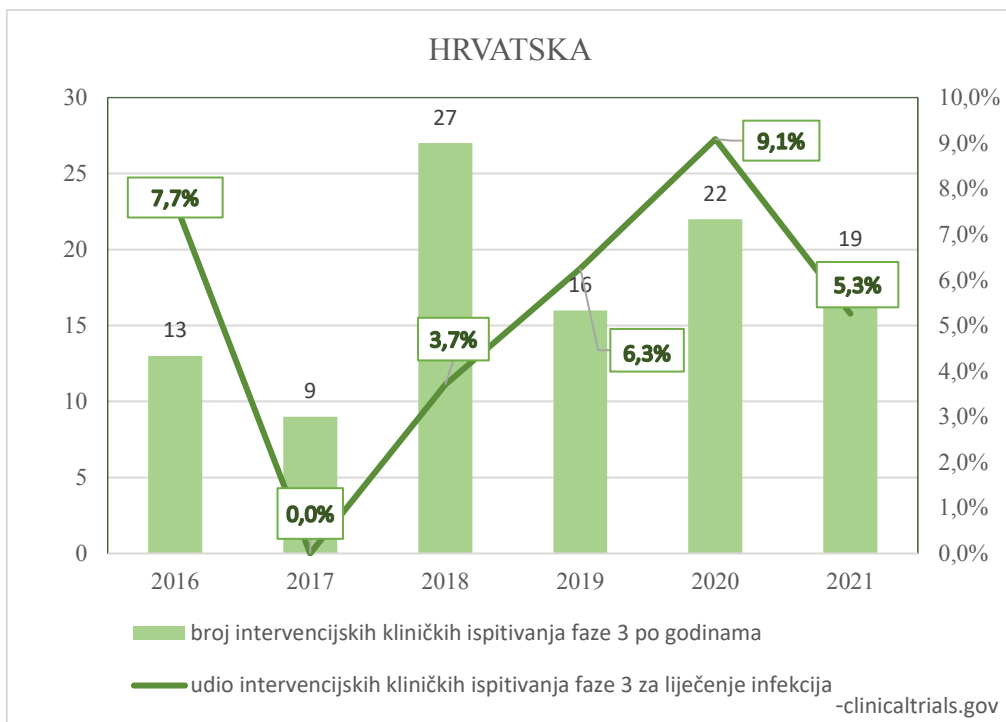
**Slika 2.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija provedenih u Europskoj uniji



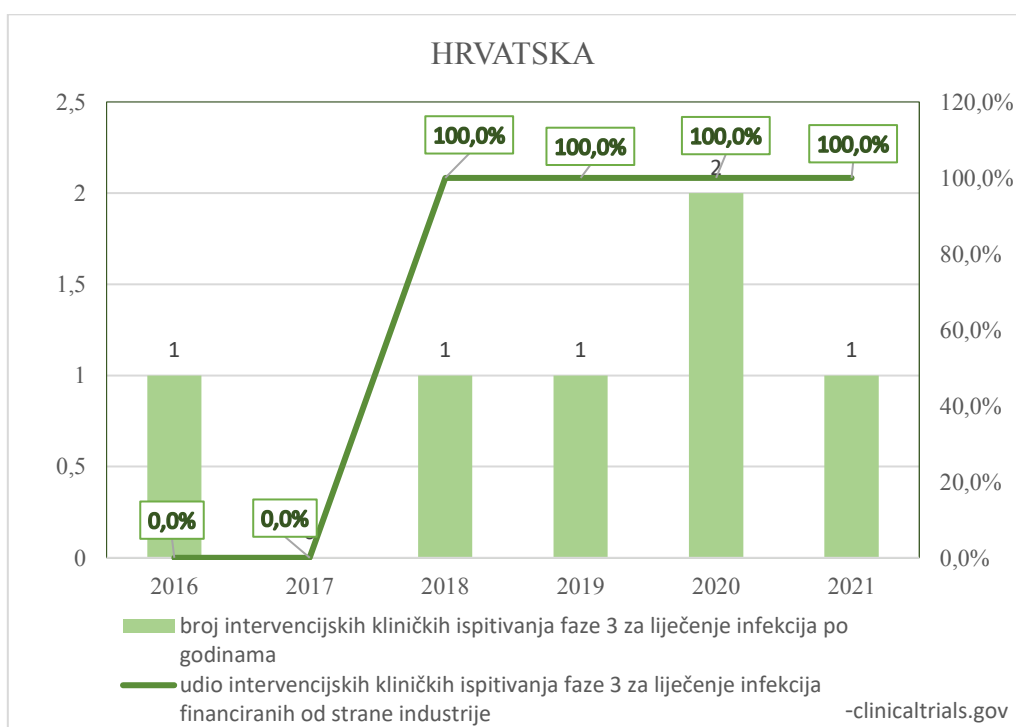
**Slika 3.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Europskoj uniji

#### 4.1.1. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Hrvatskoj

Na Slici 4. uočava se variranje ukupnog broja kliničkih ispitivanja faze 3 od najniže vrijednosti od 9 provedenih ispitivanja (2017.) do najviše vrijednosti 27 (2018.) u Hrvatskoj. U 2017. godini nije provedeno nijedno kliničko ispitivanje za liječenje infekcija, dok su u 2020. provedena dva takva klinička ispitivanja. Kao što je prikazano na Slici 5., sva klinička ispitivanja za liječenje infekcija od 2018. godine financirana su od strane industrije.



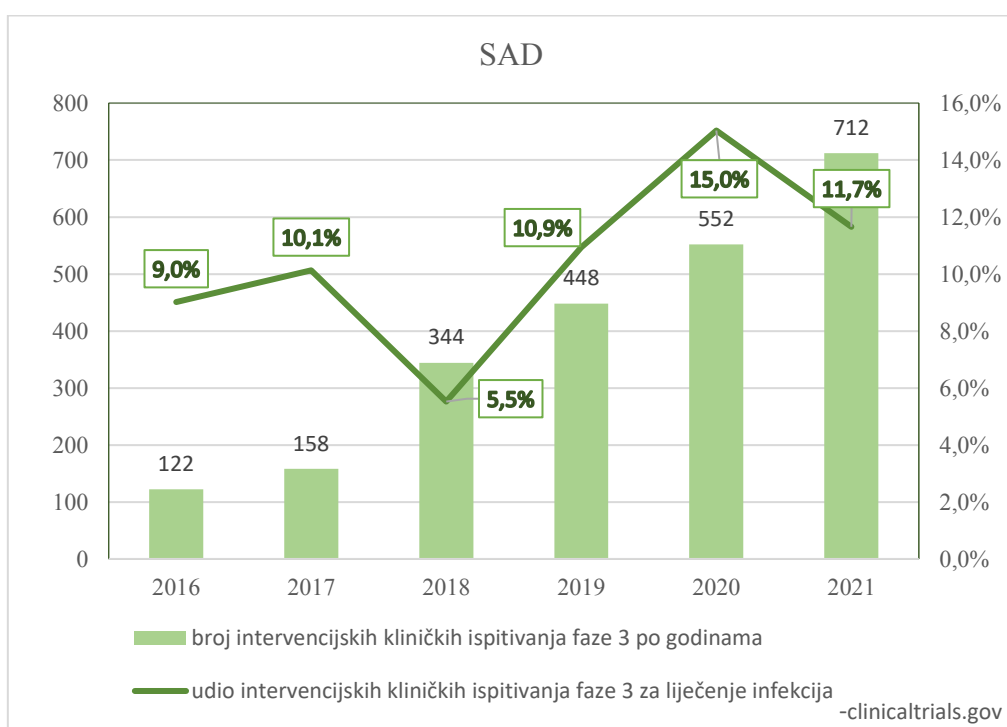
**Slika 4.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Hrvatskoj



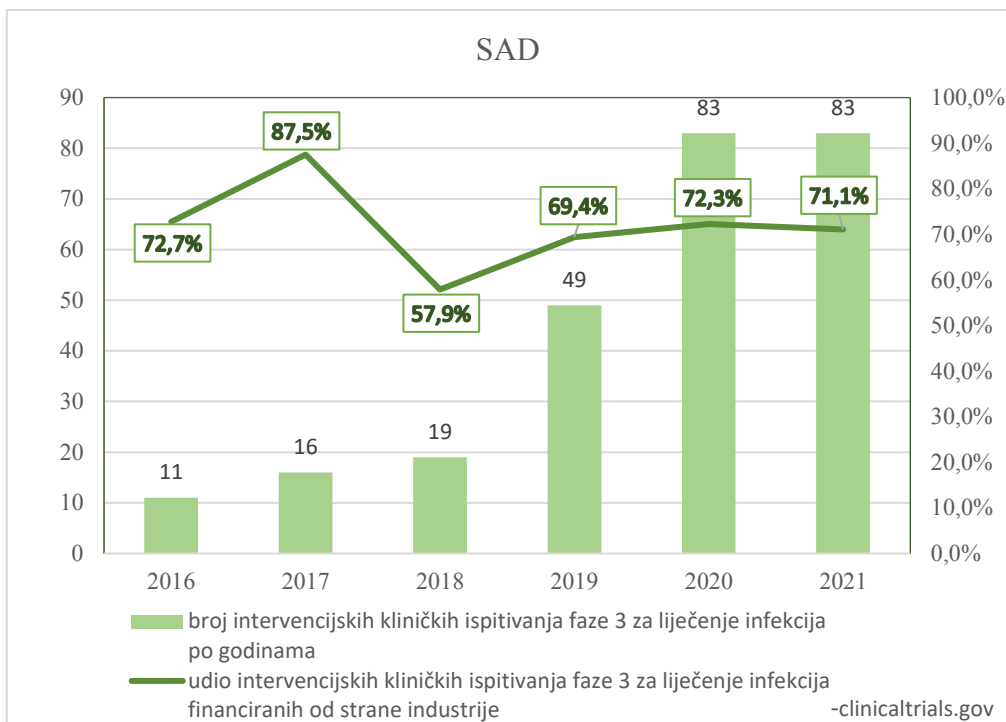
**Slika 5.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Hrvatskoj

## 4.2. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u SAD-u

U posljednjih šest godina, u SAD-u uočava se trend porasta broja kliničkih ispitivanja što se uočava na Slici 6. U 2016. ukupni broj iznosio je 122, dok je u 2021. godini iznosio 712. Broj kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija također prati trend porasta od 11 (2016.) do 83 (2021.), a smanjeni udjeli u 2018. i 2021. godini posljedica su povećanog ukupnog broja ispitivanja. Većina kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija financirana su od strane industrije u SAD-u, s minimumom od 11 ispitivanja (2018.) te maksimumom od 14 (2017.) kao što je prikazano na Slici 7.



**Slika 6.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u SAD-u

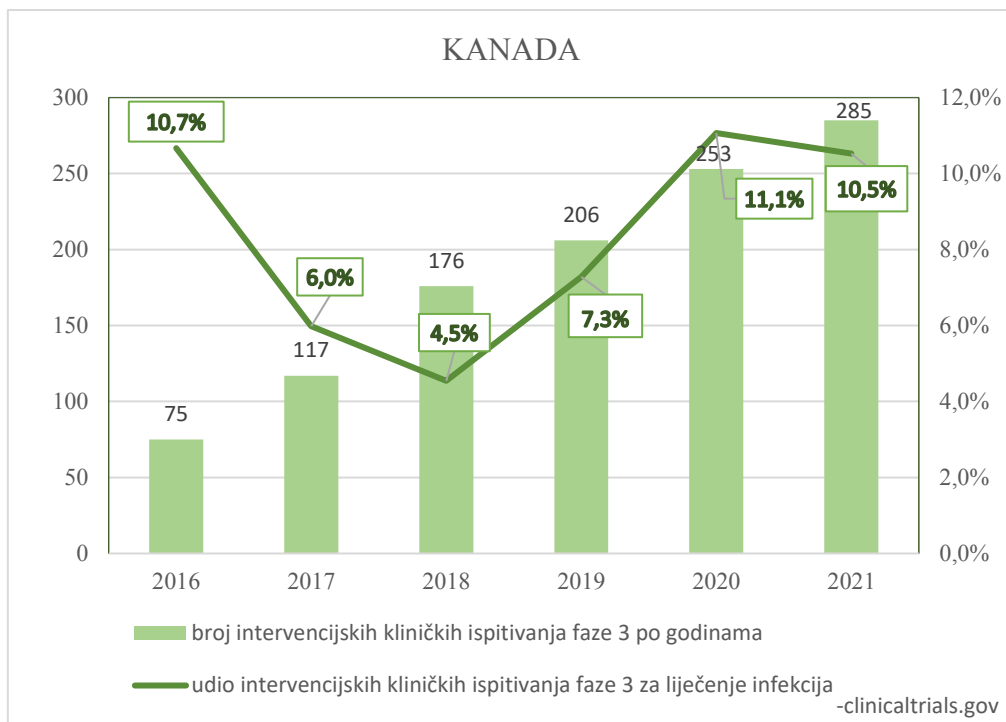


**Slika 7.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u SAD-u

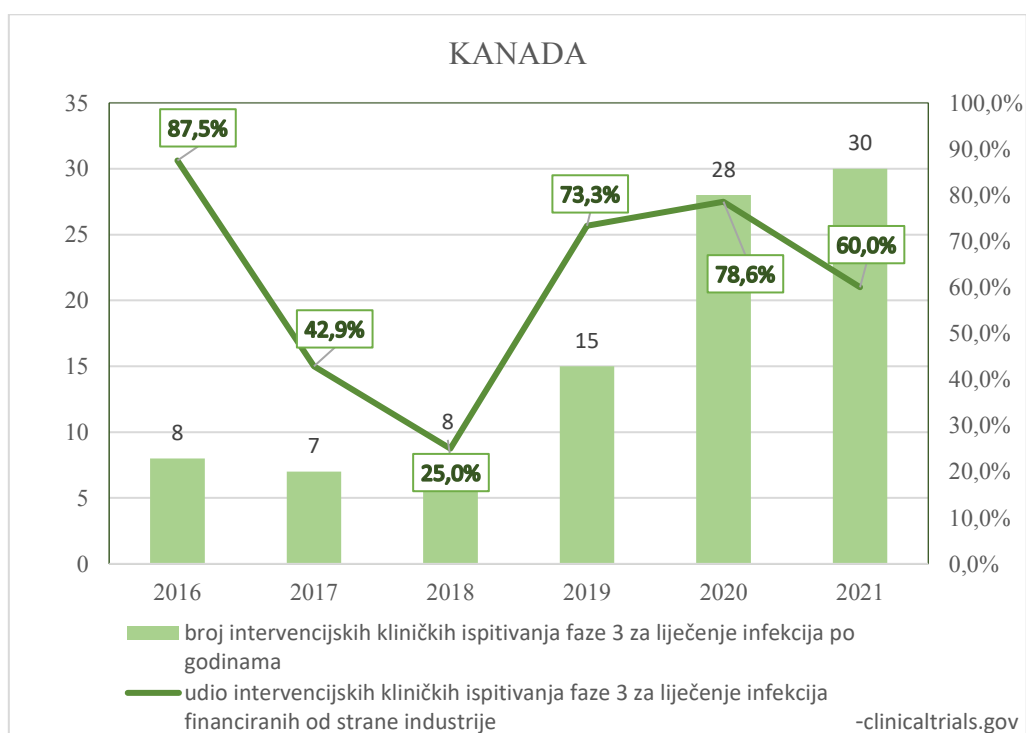
### 4.3. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Kanadi

Na Slici 8. uočava se trend porasta ukupnog broja kliničkih ispitivanja od 75 (2016.) do 285 (2021.) u Kanadi. Udio intervencijskih kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija doseže minimum od 4,5 % u 2018. godini nakon čega se uočava trend porasta, a maksimalni udio od 11,1 % ostvaren je u 2020. godini. Što se tiče udjela ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije, najniži udio iznosio 25,0 % (2018.), a najviši 87,5 % (2016.) nakon čega se uočava trend porasta kao što je prikazano na Slici 9.





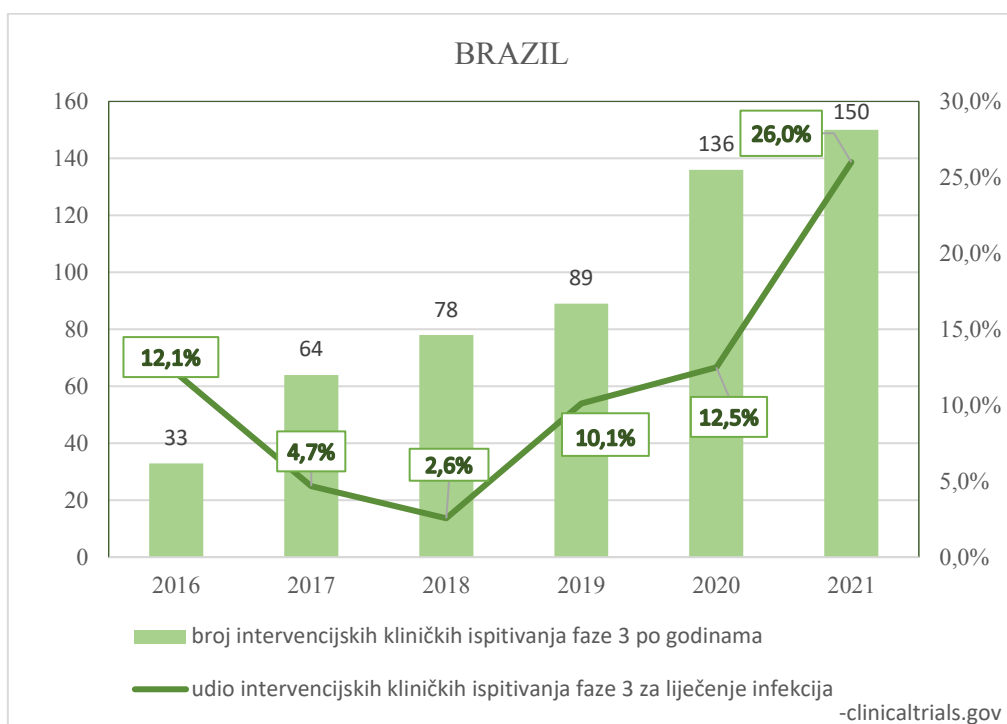
**Slika 8.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Kanadi



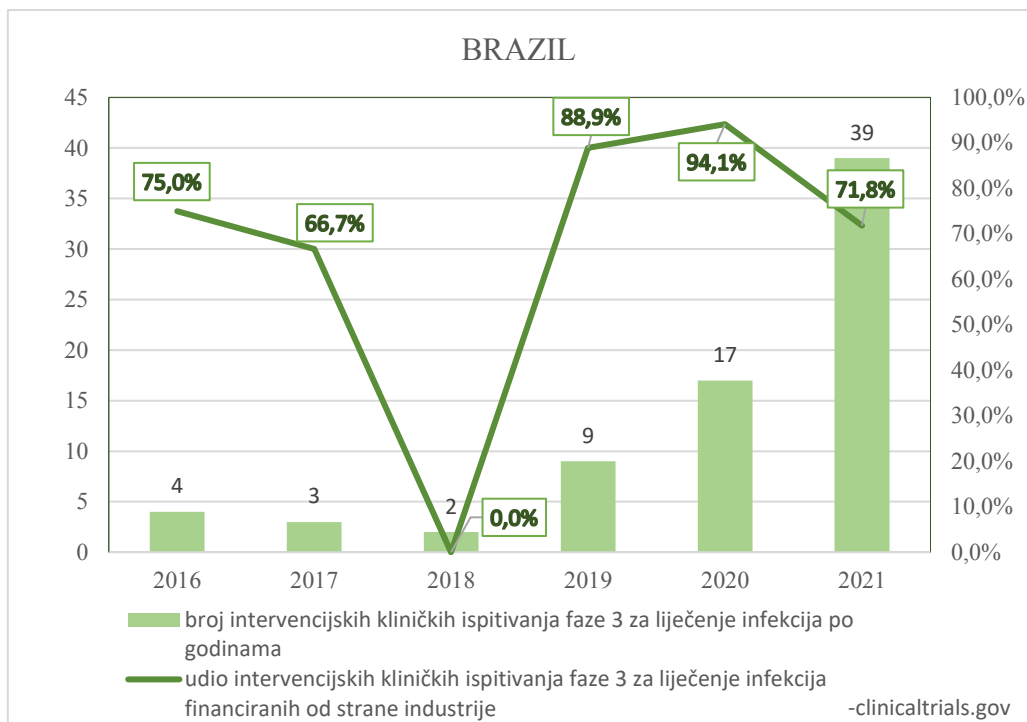
**Slika 9.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Kanadi

#### 4.4. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Brazilu

Kao što je prikazano na Slici 10., u Brazilu u posljednjih šest godina uočava se trend porasta broja kliničkih ispitivanja, od provedenih 33 (2016.) do 150 (2021.). Udio kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija doseže minimum od 2,6 % u 2018. godini, a maksimum 26 % u 2021. Na Slici 11. vidljivo je da je većina kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija financirana od strane industrije, a najviše u 2020. godini.



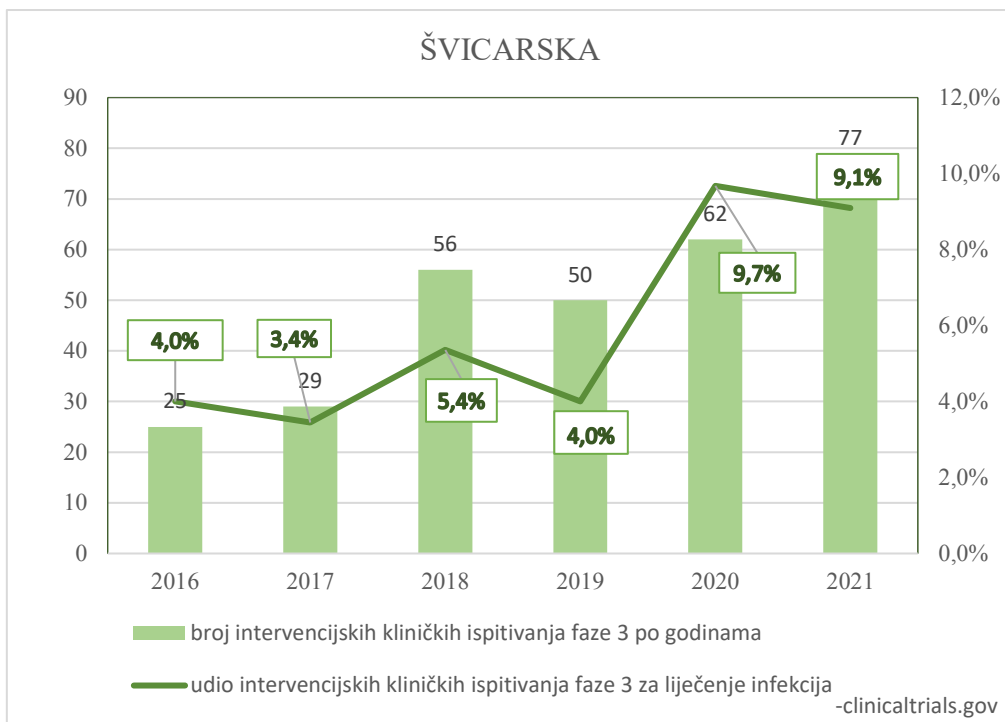
**Slika 10.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Brazilu



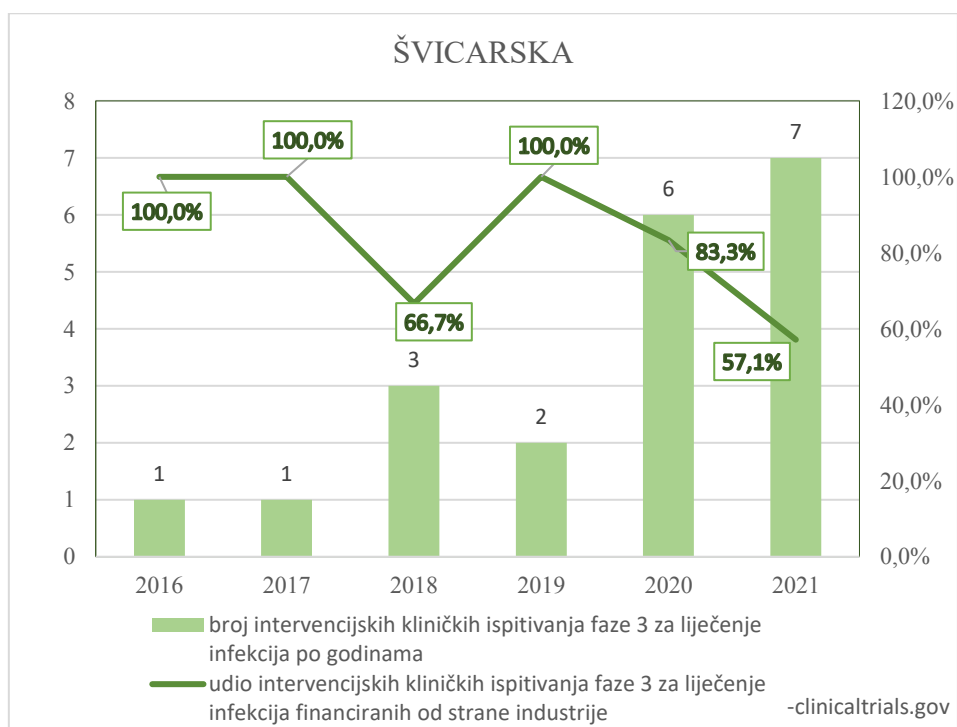
**Slika 11.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Brazilu

#### 4.5. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Švicarskoj

U Švicarskoj broj intervencijskih kliničkih ispitivanja raste od 25 (2016.) do 77 (2021.) kao što je prikazano na Slici 12., s tim da je u 2019. godini trend porasta prekinut. Što se tiče udjela kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, minimum od 3,4 % ostvaren je u 2017. godini, dok je u 2020. godini ostvaren maksimum od 9,7 %. Na Slici 13. uočava se da su u 2016., 2017. i 2019. godini sva provedena klinička ispitivanja bila financirana od strane industrije, dok je udio bio najmanji u 2021. kad je iznosio 57,1 %.



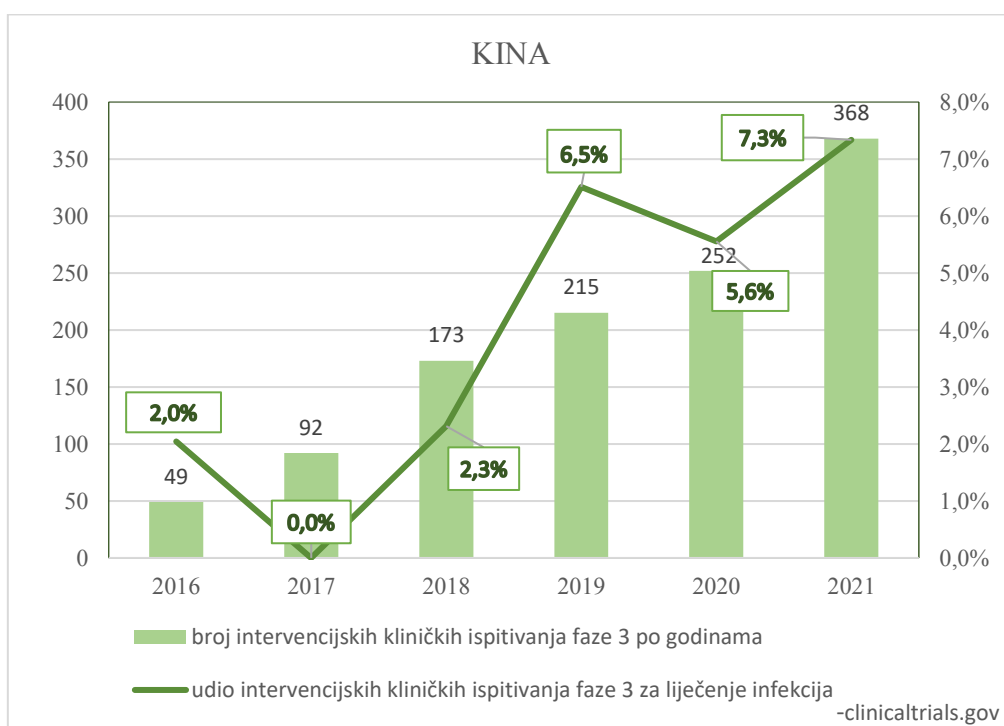
**Slika 12.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Švicarskoj



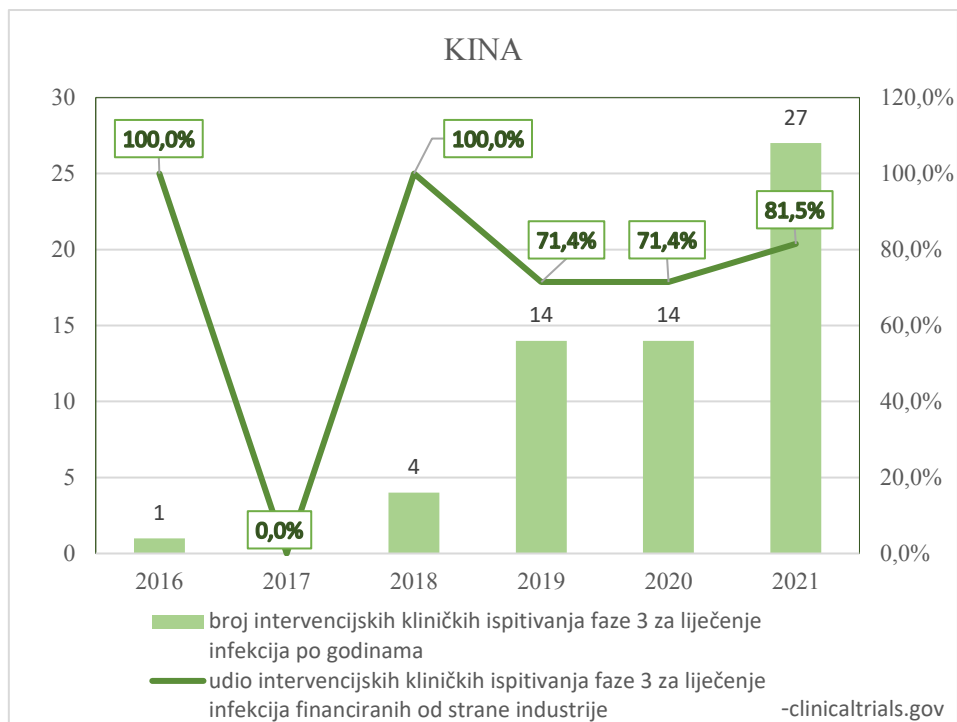
**Slika 13.** Broj intervensijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Švicarskoj

#### 4.6. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Kini

Na Slici 14. uočava se trend porasta provedenih intervencijskih kliničkih ispitivanja od 46 (2016.) do 368 (2021.) u Kini. Najveći broj intervencijskih kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija iznosi 27, a proveden je u 2021. godini. U 2017. nije provedeno nijedno takvo ispitivanje. Što se tiče industrije, na Slici 15. uočava se najveći interes 2016. i 2018. godine kada su sva ispitivanja bila financirana od strane industrije. Trend porasta održao se u periodu od 2019. do 2021. godine.



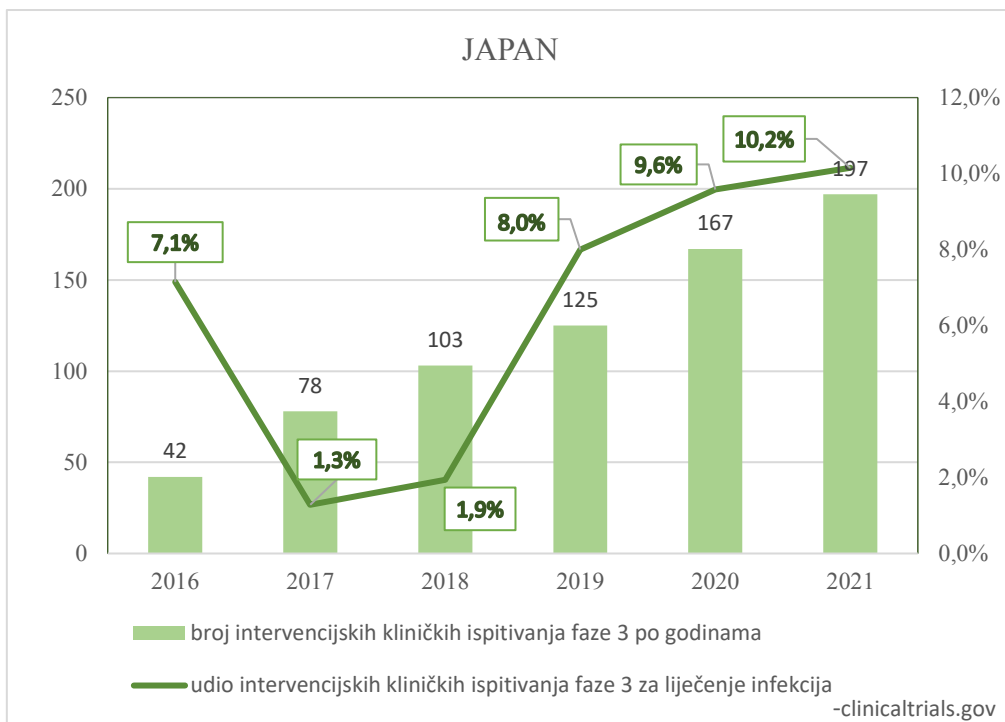
**Slika 14.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Kini



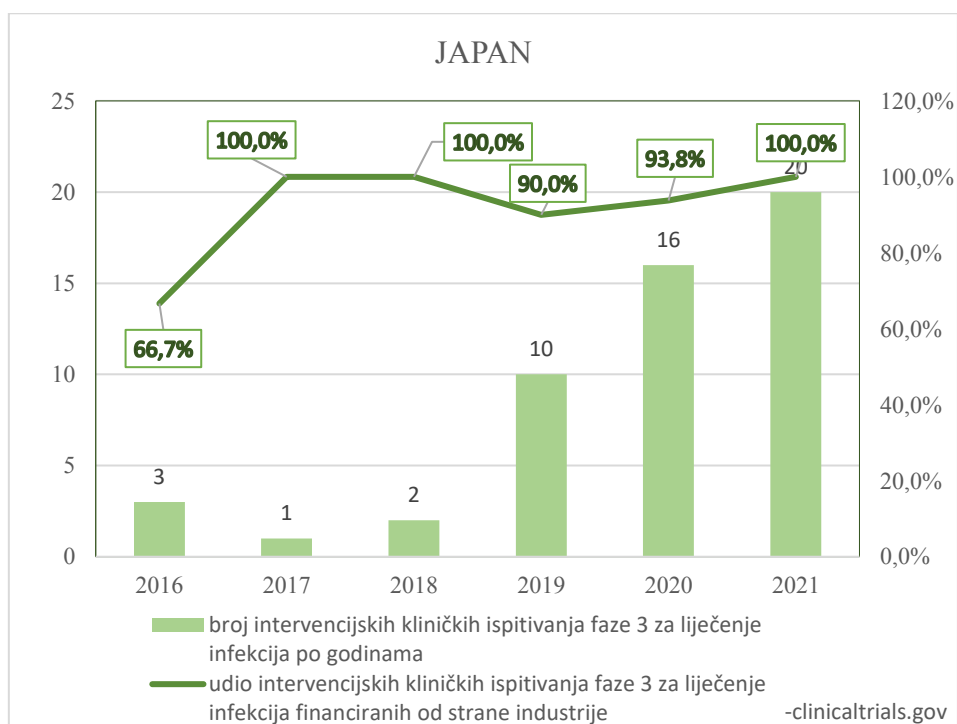
**Slika 15.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Kini

#### 4.7. Klinička ispitivanja novih antimikrobnih lijekova u Japanu

U Japanu u vremenskom periodu od 6 godina 42 klinička ispitivanja predstavljaju najmanji broj (2016.) nakon čega se kroz godine bilježi porast do 197 (2021.). Udio kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija bio je najmanji u 2017. godini kada je iznosio 1,3 %, a najveći 2021. godine kada je iznosio 10,2 % kao što je prikazano na Slici 16. Većina ovih kliničkih ispitivanja financirana je od strane industrije kao što je prikazano na Slici 17., s tim da su sva provedena ispitivanja bila financirana na ovaj način u 2017., 2018. i u 2021. godini. Najmanje ih je financirano od strane industrije u 2016. godini kada je udio iznosio 66,7 %.



**Slika 16.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 po godinama te udio intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Japanu



**Slika 17.** Broj intervencijskih kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija po godinama i udio financiranih od strane industrije u Japanu

## **5. RASPRAVA**



U svim promatranim državama uočava se trend porasta ukupnog broja intervencijskih kliničkih ispitivanja od 2016. do 2021. godine. Od proučavanih država, najviše kliničkih ispitivanja u posljednjih šest godina provedeno je u državama članicama Europske unije. Ukupan broj intervencijskih kliničkih ispitivanja iznosi 10901. Nakon Europske unije, slijede Sjedinjene Američke Države s ukupno 2336 provedenih kliničkih ispitivanja. Najmanje kliničkih ispitivanja provedeno je u Švicarskoj gdje ukupni broj u periodu od 2016. do 2021. iznosi 299. Što se tiče broja kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, u Sjedinjenim Američkim Državama trend porasta održan je kroz zadnjih šest godina, dok je u Europskoj uniji kao i u Kanadi i Japanu porast započeo u 2017. i traje do 2021. U Kini i Brazilu porast broja kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija uočava se u periodu od 2018. do 2021. godine. Švicarska bilježi porast u periodu od 2016. do 2018., nakon čega dolazi do pada u 2019. te ponovnog porasta broja ispitivanja za terapije infekcija. Najveći ukupni broj intervencijskih kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija u posljednjih šest godina iznosi 833 (7,6 %), a provedena su u Europskoj uniji nakon čega slijede Sjedinjene Američke Države s provedenih 261 (11,2 %). Najmanji ukupni broj ovog tipa ispitivanja iznosi 20, a provedena su u Švicarskoj (6,7 %). Kad je riječ o udjelu kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, od 2019. godine uočava se trend porasta u SAD-u, Kanadi, Brazilu, Švicarskoj Kini i Japanu dok u EU dolazi do blagog pada tog udjela. Pad udjela posljedica je porasta ukupnog broja intervencijskih ispitivanja jer se u svim proučavanim državama uočava porast broja ispitivanja za liječenje infekcija u 2020. u odnosu na 2019. godinu. Što se tiče udjela ispitivanja za liječenja infekcija financiranih od strane industrije od 2020., u svim promatranim državama dolazi do trenda porasta u odnosu na 2019. godinu osim u EU i Švicarskoj.

Na području Europske unije, antimikrobna rezistencija zaslužna je za otprilike 33000 smrti godišnje uz opterećenje zdravstvenog sustava koje iznosi oko 1,5 milijardi eura godišnje. (53,54). U lipnju 2017. godine Europska komisija odobrila je provođenje akcijskog plana (engl. *EU One Health Action Plan Against AMR*) koji je zatražen od strane zemalja članica, a odnosi se na sveobuhvatni pristup za suzbijanje antimikrobne rezistencije u ljudskoj i veterinarskoj medicini te u okolišu (55). Akcijski plan temelji se na angažiranju vladinih stručnjaka iz područja zdravstva te triju zdravstvenih agencija: Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency- EMA*), Europske agencije za sigurnost hrane (engl. *European Food Safety Authority- EFSA*) te Europskog centra za sprječavanje i kontrolu bolesti (engl. *European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC*) s ciljem sprječavanja infekcija, otkrivanja novih dijagnostičkih postupaka kako bi se što ranije razlikovale virusne od

bakterijskih infekcija, poticanje razvoja novih antimikrobnih agensa te educiranja o ispravnoj primjeni antibiotika (56). Projekt pod nazivom Zajednička akcija protiv antimikrobne rezistencije i infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (engl. *Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections-JAMRAI*) započeo je uz potporu francuskog Ministarstva zdravstva, a koordinator je Nacionalni institut Francuske za zdravstvo. Cilj je projekta osigurati usvajanje i provedbu politika za kontrolu antimikrobne rezistencije i infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u svim državama članicama EU-a na koordiniran način (57). Od 1999. godine, Europska komisija uložila je preko 1,3 milijuna eura u istraživanja vezana uz suzbijanje infekcija rezistentnih na liječenje, što čini Europsku uniju vodećom u ovoj domeni. Postignuća se poglavito odnose na stvaranje programa *New Drugs for Bad Bugs*, najveće svjetsko partnerstvo koje čini dio Inicijative za inovativne lijekove (engl. *Innovative Medicines Initiative- IMI*). Riječ je o suradnji između industrije, akademske zajednice i biotehnoloških organizacija za borbu protiv antimikrobne rezistencije u Europi. Program vrijedan 650 milijuna eura sastoji se od 8 projekata koji pronalaze rješenja za znanstvene, regulatorne i poslovne izazove koji koče razvoj novih antibiotika (58). Ova problematika nije ostala neprepoznata od strane Europske agencije za lijekove koja se bavi zaštitom i promicanjem zdravlja ljudi i životinja te odobrava i prati lijekove na području Europske unije i Europskog gospodarskog prostora (59). EMA ima važnu ulogu u borbi protiv antimikrobne rezistencije vođenjem i podržavanjem razvoja novih lijekova i terapijskih pristupa, posebno za pacijente s infekcijama uzrokovanim MDR bakterijama koji trenutno imaju ograničene terapijske mogućnosti. Kao dio potpore globalnom pokretu razvoja antimikrobnih agensa, EMA je objavila smjernice o evaluaciji kliničkih ispitivanja za liječenje bakterijskih infekcija. Smjernice su donesene s ciljem osiguravanja da svako provedeno kliničko ispitivanje može biti ustrojeno na način da se uklopi u zahtjeve više regulatornih agencija (60). Također, u 2015. godini došlo je do revidiranja smjernica o provedbi ubrzane procjene i uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet, dva ključna alata u europskom zakonodavstvu za ubrzavanje pristupa pacijenata potrebnim lijekovima (61).

Djelovanjem Službe za mikrobiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, Hrvatska se uključila u projekt Zajedničke akcije protiv antimikrobne rezistencije i infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (JAMRAI) (62). Projekt se provodi u nekoliko radnih paketa (engl. *Work package*), a Hrvatska je uključena preko Službe za epidemiologiju u Radni paket 7 čiji je naziv Odgovarajuća uporaba antibiotika u zdravstvenoj praksi (engl. *Appropriate use of antimicrobials in health care*) (63). Osim službi Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, postoji

i tijelo pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske pod nazivom Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). Riječ je o sekciji koja surađuje sa sličnim tijelima u drugim zemljama Europske unije te vodi aktivnosti praćenja rezistencije, potrošnje antibiotika, edukacija te javnih kampanja u RH (64). Ulaganja u očuvanje djelotvornosti antibiotika u Hrvatskoj pokazalo se važnijim od ulaganja u razvoj novih antibiotika s obzirom na činjenicu da od 1981. godine kada je otkriven azitromicin nije došlo do razvoja novih antimikrobnih agensa (65).

Na području Sjedinjenih Američkih Država od 1946. godine djeluje federalna agencija pod nazivom Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Center for Disease Control and Prevention*- CDC) koja se bavi zaštitom javnog zdravlja te između ostalog pruža informacije o načinima za suzbijanje antimikrobne rezistencije čije posljedice opterećuju zdravstveni sustav SAD-a za otprilike 20 milijardi dolara uz dodatak smanjenja produktivnosti koje seže do 35 milijardi dolara godišnje (66). Prema izvješću iz 2019. godine, u SAD-u se pojavi više od 2,8 milijuna infekcija uzrokovanih antimikrobno rezistentnim organizmima što rezultira smrću više od 35000 ljudi. Iz tih ažuriranih procjena postalo je vidljivo da je problematika antimikrobne rezistencije mnogo složenija nego što se smatralo, ali se ipak smrtnost smanjila od zadnjeg izvješća iz 2013. godine što znači da su aktivnosti koje ova organizacija provodi, a uključuju sprječavanje nastanka infekcija, zaustavljanje širenja bakterija te educiranje o ispravnom načinu korištenja antibiotika kod ljudi i u veterinarskoj medicini ipak ostvarile pozitivne rezultate, posebno u bolnicama (67). Tijekom 2020. uslijed izazova vezanih uz pandemiju COVID-19, daljnji napredak ograničen je zbog smanjenja prevencije infekcija i mjera kontrole širenja zaraze posebno u zdravstvenim ustanovama gdje su se ta dva alata pokazala posebno učinkovitima za zaštitu zdravlja ljudi. Smanjeno uzorkovanje i testiranje ograničili su prikupljanje podataka i sposobnost određivanja u kojoj se mjeri šire antimikrobno-rezistentni organizmi što je ograničilo spoznaju u kolikoj se mjeri proširila rezistencija u SAD-u kao što je prikazano u izvješću CDC-a iz 2020. godine (68). U SAD-u, Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *The US Food and Drug Administration*- FDA) između ostalog odgovorna je za odobravanje sigurnih i djelotvornih lijekova, uključujući i antimikrobne agense. Provođenjem različitih aktivnosti osigurava ubrzan razvoj i dostupnost novih antibiotika, cjepiva te dijagnostičkih alata. U djelatnosti FDA kojima se suzbija antimikrobna rezistencija ubrajaju se očuvanje djelotvornosti trenutno dostupnih antibiotika, ali i promoviranje razvoja novih pružanjem poticaja u vidu petogodišnjeg produljenja ekskluzivnosti na tržištu te postupcima ubrzanog odobravanja lijeka namijenjenog liječenju po život opasnih infekcija uzrokovanih

rezistentnim patogenima (69). Tijekom pandemije COVID-19, prepoznajući hitnu potrebu za sigurnim i učinkovitim cjepivima, FDA koristi svoja ovlaštenja i stručnost kako bi olakšala razvoj i dostupnost cjepiva koja zadovoljavaju stroge i znanstveno utemeljene standarde agencije za kvalitetu, sigurnost i učinkovitost provođenjem ubrzanih postupaka za davanjem odobrenja (70).

Od 2004. na teritoriju Kanade djeluje Agencija za javno zdravstvo (engl. *Public Health Agency of Canada*- PHAC) koja zajedno sa partnerima provodi sustavno praćenje i prikupljanje podataka vezanih uz problematiku rezistentnih bakterija te ih objavljuje u godišnjim izvješćima preko Sustava za nadzor antimikrobne rezistencije (engl. *Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System*- CARSS) (71). Financijski teret kojim antimikrobna rezistencija opterećuje zdravstveni sustav u Kanadi u 2018. procijenjen je na 1,4 bilijun dolara, a rezistentne bakterijske infekcije bile su odgovorne za smrt više od 14000 ljudi (oko 1 na 19 smrtnih slučajeva). Od tog broja umrlih, oko 5400 su izravna posljedica neučinkovitosti antibiotika, pretpostavlja se da će do 2050 godine 400000 Kanadana umrijeti od infekcija rezistentnih na liječenje (72). Kad je riječ o predlaganju rješenja za navedenu problematiku, fokus nije postavljen na otkriće novih antibiotika te na razvoj financijskih poticajnih modela. Većina akcijskih planova koji se provode na području Kanade u velikoj mjeri zaobilaze problematiku manjka novih antibiotika kao jednog od izazova koji pridonosi bakterijskoj rezistenciji (47). Do sada, problem nedostatka novih antibiotika naglašen je u ubrzanom regulatornom postupku za antibiotike koji su učinkoviti u liječenju patogena koji se nalaze na popisu objavljenom u 2018 (73). Iako u Kanadi postoje lokalne farmaceutske tvrtke, inozemne multinacionalne tvrtke s podružnicama u Kanadi imaju najveću ulogu u razvoju novih lijekova (74). Što se tiče razvoja novih antibiotika, Kanada se ne ubraja u vodeće svjetske zemlje čemu govori činjenica da kanadske tvrtke razvijaju tek 2 od 32 antibiotika koja su trenutno u kliničkom razvoju za liječenje patogena prepoznatih od strane Svjetske zdravstvene organizacije (75).

U Brazilu kao i u drugim zemljama Južne Amerike, antibiotici se mogu kupiti bez liječničkog recepta što dovodi do pogrešnog samoliječenja i prekomjerne upotrebe što je važan faktor u poticanju antimikrobne rezistencije. Povećana prevalencija infekcija uzorkovanih Gram-negativnim, ali i Gram-pozitivnim bakterijama otpornim na antibiotike uočena je u ovim zemljama u odnosu na Sjedinjene Američke Države i Europu (76). U 2010. godini donesen je zakon od strane regulatorne agencije kojim se zabranjuje prodaja određenih antibiotika bez liječničkog recepta čime je došlo do smanjenja prodaje oko 60 % do 2013. godine. Nakon tog perioda, ponovno se uočava porast prodaje antibiotika (77). U 2017. godini, Brazil se priključio

sustavu za nadzor nad antimikrobnom rezistencijom koji je pokrenut od strane Svjetske zdravstvene organizacije, a 2018. godine pokrenut je i državni nadzorni program kako bi došlo do spoznaja o rezistenciji. Unatoč tomu, u Brazilu nisu provedene ni objavljene studije koje pružaju pregled dokaza o poduzetim aktivnostima u pogledu suzbijanja bakterijskih infekcija uzrokovanih rezistentnim patogenima (78).

Od 2000. godine u Švicarskoj postoji Centar za antibiotsku rezistenciju ( engl. *Swiss Centre for Antibiotic Resistance*, ANRESIS) koji predstavlja reprezentativni sustav za nadzor i istraživanje problematike antimikrobne rezistencije i potrošnje antibiotika. Vođen je od strane Instituta za infektivne bolesti Sveučilišta u Bernu (79). U Ženevi se nalazi i središte Međunarodnog saveza farmaceutskih proizvođača i udruženja (engl. *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*- IFPMA) koji je razvio koncept akcijskog fonda koji predstavlja inicijativu više od 20 vodećih biofarmaceutskih tvrtki koje ulažu oko 1 milijarde američkih dolara s ciljem postavljanja 2-4 antibiotika na tržište do 2030. godine. Uz pomoć ovih ulaganja, manje biotehnoške tvrtke će dobiti poticaj za razvijanje inovativnih antibakterijskih lijekova. Također, ostvaruje se partnerstvo s filantropijskim organizacijama, bankama i multilateralnim organizacijama s ciljem ubrzanja razvoja novih antibiotika (80). Važnost manjih biotehnoških tvrtki prepoznala je i Europska investicijska banka (engl. *European investment bank*- EIB) koja ulaže financijska sredstva s ciljem učinkovitog suzbijanja antimikrobne rezistencije i otkrića novih agensa, posebno za liječenje tuberkuloze i nozokomijalnih infekcija (81).

U Kini, vodećoj zemlji u proizvodnji i potrošnji antibiotika u svijetu, otpušta se velika količina ovih supstanci u okoliš. To rezultira u sveprisutnoj distribuciji što pridonosi razvoju bakterija rezistentnih na liječenje (82). Prema procjeni Kineske akademije znanosti iz 2013. potrošnja antibiotika u Kini iznosi 162000 tona, što je polovica količine antibiotika primijenjenih u svijetu. Osim prekomjerne upotrebe kod ljudi, čak polovica antibiotika primjenjuje se životinjama u uzgoju. Velika potrošnja antibiotika u humanoj i veterinarskoj medicini osigurala je Kini naslov države s najvećom stopom bakterijske rezistencije u svijetu. (83). Prekretnica u prekomjernom prepisivanju antibiotika kao agensa za sprječavanje i liječenje bolesti te za promoviranje rasta životinja dogodila se 2015. godine kada je tijekom rutinskog pregleda otkriven soj bakterija rezistentan na kolistin (84). Dodatan faktor koji doprinosi širenju rezistencije je velik udio prodaje antibiotika bez liječničkog recepta u ljekarnama. Prema podacima iz 2020. godine, od 220 online i 675 javnih ljekarni, 174 (79,1 %) i 586 (86,8 %) prodaju antibiotike što ukazuje na potrebu poboljšavanja regulative

propisivanja antibiotika te provođenja edukacije u ljekarnama u Kini (85). Problematika nije ostala nezapažena od strane kineskih vladajućih tijela te su utemeljeni različiti projekti i mjere s ciljem sprječavanja neispravne primjene antibiotika. Od 2005. godine na području Kine djeluju dva sustava koja se bave prikupljanjem podataka o rezistentnim bakterijama u bolničkim i izvanbolničkim uvjetima te godišnje podnose izvješća o stanju rezistencije. Riječ je o Nadzornom sustavu za antimikrobnu rezistenciju u Kini (engl. *China Antimicrobial Resistance Surveillance System- CARSS*) te o Mreži antimikrobnog nadzora (engl. *China Antimicrobial Surveillance Network- CHINET*) (86). Osim ograničavanja potrošnje antibiotika te osnivanja sustava za praćenje i nadzor antimikrobne rezistencije, kineska je Vlada zajedno s Ujedinjenom Kraljevinom osnovala fond (engl. *Research Innovation Fund*) kako bi se potaknulo daljnje ulaganje drugih vladajućih tijela i privatnog sektora u rješavanje ove problematike (87).

Japan je doprinio istraživanju brojnih antimikrobnih agensa u ranoj fazi te razvio mnoge od njih u periodu od 1911. do 1995. Situacija se promijenila u kasnim devedesetima te je došlo do stagniranja u razvoju novih antibakterijskih lijekova (88). U 2013. godini, osnovan je Odbor za promoviranje otkrića lijekova (engl. *Committee for the Promotion of Drug Discovery*) s ciljem olakšavanja razvoja novih antimikrobnih agensa. To je bio početak suradnje između industrije, vladajućih tijela i akademije nakon čega je 2016. godine došlo do osnivanja Nacionalnog akcijskog plana za antimikrobnu rezistenciju (engl. *National Action Plan on Antimicrobial Resistance*). S ciljem poticanja istraživanja i razvoja novih terapijskih rješenja, 2017. donesen je niz prijedloga koji uključuju utemeljenje investicijskih fondova, nagrade za uvođenje lijeka na tržište, preliminarno određivanje cijene lijeka utemeljeno na djelovanju lijeka, osnivanje programa za povezivanje stručnjaka iz područja medicine, inženjerstva, tehnologije i bioinformatike. Agencija za lijekove i medicinske proizvode u Japanu (engl. *The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency- PMDA*) u suradnji s FDA i EMA, formira smjernice za ustroj kliničkih studija u Japanu, SAD-u i Europi. Također, u Japanu postoji ubrzan postupak za odobravanje novih lijekova koji su indicirani za liječenje ozbiljnih i životno ugrožavajućih bolesti (89).

Povećanje broja ispitivanja za terapije infekcija od 2020. godine proizlazi iz aktivnosti regulatornih tijela te poticaja osim onih uvedenih prije pandemije koji uključuju smanjenje troška potrebnog za razvoj lijeka te nagradu za postavljanje lijeka na tržište (51). Kao što je spomenuto, Europska agencija za lijekove i Američka agencija za hranu i lijekove tijekom pandemije COVID-19 provodile su ubrzane postupke za odobravanje novih antimikrobnih agensa iz kojih proizlazi davanje uvjetnih odobrenja za postavljanje cjepiva na tržište. U takvim

hitnim slučajevima kao što je širenje pandemije, EMA procjenjuje podatke za obećavajuće lijekove i cjepiva dok je njihov razvoj još u tijeku. Kada razvoj terapijskih agensa napreduje do zahtjeva za stavljanje u promet, službeni postupak ocjenjivanja odvija se u vrlo kratkom vremenskom periodu jer je već provedena procjena podataka. Ubrzavanjem regulatornih postupaka odobrenja za stavljanje u promet, u terapijsku primjenu uvela su se sigurna, kvalitetna i učinkovita cjepiva protiv COVID-19 (90,91). Dakle, podnositelji zahtjeva mogu dobiti uvjetno odobrenje za stavljanje u promet lijekova koji su u interesu javnog zdravlja na temelju manje obuhvatnih kliničkih podataka nego što se inače zahtijeva (92).

Odobrenje za hitnu upotrebu (engl. *Emergency Use Authorization*- EUA) koje daje FDA predstavlja mehanizam za olakšavanje dostupnosti i upotrebe terapijskih agensa uključujući cjepiva tijekom hitnih slučajeva u javnom zdravstvu. Prema EUA, FDA može dopustiti upotrebu neodobrenih medicinskih proizvoda ili neodobrenu upotrebu odobrenih medicinskih proizvoda u hitnim slučajevima za dijagnosticiranje, liječenje ili prevenciju ozbiljnih ili po život opasnih bolesti ili stanja kada su ispunjeni određeni zakonski kriteriji, uključujući da nema odgovarajuće, odobrene i dostupne alternative. Na primjer, kao što je pokazao odgovor na pandemiju COVID-19, američka vlada udružila je vladine agencije, međunarodne partnere, akademsku zajednicu, neprofitne organizacije i farmaceutske tvrtke kako bi razvila koordiniranu strategiju za određivanje prioriteta i ubrzavanje razvoja cjepiva koja najviše obećavaju. Osim toga, savezna je vlada uložila u potrebne proizvodne kapacitete na vlastitu odgovornost, dajući tvrtkama povjerenje da mogu intenzivno ulagati u razvoj, omogućavajući bržu distribuciju eventualnog cjepiva. Međutim, napori da se ubrza razvoj cjepiva za rješavanje tekuće pandemije COVID-19 nisu žrtvovali znanstvene standarde, integritet procesa pregleda cjepiva ili sigurnost (93). Što se tiče provedenih kliničkih ispitivanja cjepiva za COVID-19, u EU je provedeno ukupno 130, u SAD-u 107, u Kini 98, u Japanu 44, u Brazilu 32, u Kanadi 24 te u Švicarskoj 2 (94). Kako bi se olakšala distribucija cjepiva, unaprijed su dogovoreni ugovori o predviđenoj prodaji cjepiva po određenoj cijeni i prema utvrđenom vremenskom rasporedu što je predstavljalo dodatno motiviranje proizvođača cjepiva jer je tržište bilo osigurano (95).

Tijekom javnozdravstvene krize pandemije COVID-19, postala je očita potreba za postojanjem učinkovitih antimikrobnih agensa kojima se pomaže suzbiti infekcija. Takva se situacija može povezati s mogućim naglim porastom infekcija uzrokovanih patogenima rezistentnim na liječenje postojećim antibioticima koje je moguće u budućnosti. Postojanje učinkovitog agensa sačuvanog za ovakve slučajeve može pružiti veliku korist javnom

zdravstvu. Dakle, otkriće novih antibiotika pruža korist ne samo pacijentima već i društvu općenito. Društvena vrijednost antibiotika često nije uključena u standardnu ekonomsku evaluaciju koja uspoređuje troškove i dobit koji proizlaze iz određenog liječenja što podcjenjuje antibiotike. Kad je riječ o antibioticima, potrebno je provesti širu procjenu koja osim troškova zdravstvu uključuje i troškove gubitka produktivnosti, a dobit je važno kvantificirati na razini populacije. Moglo bi se tvrditi da je antibiotik vrijedniji ako je učinkovit u suzbijanju težih infekcija za kojih je ograničena dostupnost alternativnog liječenja. Također, liječenjem inficiranog pacijenta prevenira se i/ili smanjuje transmisija u društvu. Od ostalih vrijednosti antibiotika promatranih na razini populacije, valja očekivati da će se dolaskom novih agensa u kliničku primjenu smanjiti upotreba već postojećih te će se smanjiti razvoj rezistencije uslijed korištenja novih antibiotika koji imaju novi mehanizam djelovanja. Osiguravanjem postojanja učinkovitih agensa protiv infekcija, pacijentima, a posebno imunokompromitiranima, bit će omogućeno provođenje invazivnih kirurških postupaka ili drugih tretmana koji zahtijevaju primjenu antibiotika u prevenciji i liječenju infekcija povezanih s tim postupcima. Uvođenje navedenog u procjenu društvene vrijednosti antibiotika važno je jer će potencijalno djelovati kao poticaj za farmaceutske tvrtke da ulažu u istraživanje i razvoj novih antibiotika (96).

Istraživanje ima određenih ograničenja, a prvo je pretraživanje samo jedne baze kliničkih ispitivanja, *clinicaltrials.gov*, te postoji mogućnost da su klinička ispitivanja registrirana u drugim bazama jer ova baza nije obvezujuća za njihovu prijavu. Proučavani su brojevi i udjela ispitivanja korištenjem određenih ograničenja prikazanih u Tablici 2., ali nije poznata informacija radi li se o ispitivanju novog antibiotika, cjepiva ili primjene već postojećih lijekova za nove indikacije. Dodatno, objašnjene su općenite strategije povećanja ulaganja u nove antimikrobne agense, ali nije istraženo nude li promatrane države poticaje za razvoj antibiotika.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. U svim proučavanim državama dolazi do porasta broja kliničkih ispitivanja faze 3 terapija za infekcije.
2. Uočava se porast udjela kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u SAD-u, Kanadi, Brazilu, Švicarskoj Kini i Japanu dok u EU dolazi do blagog pada tog udjela od 2019. godine.
3. U svim promatranim državama uočava se porast udjela kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije od 2019. osim u EU i Švicarskoj.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evol Med Public Health*. 2014;147.
2. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47:137-46.
3. Walsh C. Where will new antibiotics come from. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1:65-70.
4. D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C i sur. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457-61.
5. 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:e34953.
6. Dever LA, Dermody TS. Mechanisms of bacterial resistance to antibiotics. *Arch Intern Med*. 1991;151:886-95.
7. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
8. Wilson DN. Ribosome-targeting antibiotics and mechanisms of bacterial resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:35-48.
9. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-76.
10. Abraham EP, Chain E, Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 1988;10:677-8.
11. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86.
12. Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6:893-903.
13. Quinn JP, Dudek EJ, DiVincenzo CA, Lucks DA, Lerner SA. Emergence of resistance to imipenem during therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Infect Dis*. 1986;154:289-94.
14. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:20-51.

15. Dean CR, Visalli MA, Projan SJ, Sum PE, Bradford PA. Efflux-mediated resistance to tigecycline (GAR-936) in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:972-8.
16. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1845-50.
17. Döhnhofer A, Franckenberg S, Wickles S, Berninghausen O, Beckmann R, Wilson DN. Structural basis for TetM-mediated tetracycline resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:16900-5.
18. Li W, Atkinson GC, Thakor NS, Allas U, Lu CC, Chan KY i sur. Mechanism of tetracycline resistance by ribosomal protection protein Tet(O). *Nat Commun.* 2013;4:1477.
19. Floss HG, Yu TW. Rifamycin-mode of action, resistance, and biosynthesis. *Chem Rev.* 2005;105:621-32.
20. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis.* 2002;34:482-92.
21. Laurent F, Chardon H, Haenni M, Bes M, Reverdy ME, Madec JY i sur. MRSA harboring mecA variant gene mecC, France. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1465-7.
22. Hiramatsu K, Ito T, Tsubakishita S, Sasaki T, Takeuchi F, Morimoto Y i sur. Genomic Basis for Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Infect Chemother.* 2013;45:117-36.
23. Howden BP, Davies JK, Johnson PD, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:99-139.
24. Van Duong D, Binns CW, Van Le T. Availability of antibiotics as over-the-counter drugs in pharmacies: a threat to public health in Vietnam. *Trop Med Int Health.* 1997;2:1133-9.
25. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13.

26. Tang KL, Caffrey NP, Nóbrega DB, Cork SC, Ronksley PE, Barkema HW i sur. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Planet Health*. 2017;1:316-27.
27. Liu Y, Liu W, Yang X, Wang J, Lin H, Yang Y. Microplastics are a hotspot for antibiotic resistance genes: Progress and perspective. *Sci Total Environ*. 2021;773:145643.
28. Oberbeckmann S, Kreikemeyer B, Labrenz M. Environmental Factors Support the Formation of Specific Bacterial Assemblages on Microplastics. *Front Microbiol*. 2017;8:2709.
29. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health*. 2014;2:145.
30. Bedenić B, Sardelić S, Ladavac M. Multirezistentne bakterije. *Acta Med Croatica*. 2015;69:211-16.
31. AWaRe klasifikacija World Health Organization [Internet]. who.int. 2021 [pristupljeno 22. veljače 2022]. Dostupno na: (<https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>)
32. El-Sayed Ahmed MAE, Zhong LL, Shen C, Yang Y, Doi Y, Tian GB. Colistin and its role in the Era of antibiotic resistance: an extended review (2000-2019). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:868-85.
33. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1011-9.
34. Rušić D, Vilović M, Bukić J, Leskur D, Šešelja Perišin A, Kumrić M i sur. Implications of COVID-19 Pandemic on the Emergence of Antimicrobial Resistance: Adjusting the Response to Future Outbreaks. *Life* 2021;11:220.
35. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:19-27.

36. Gautret P, Lagier JC, Honoré S, Hoang VT, Colson P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57:106243.
37. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy JR, Westwood D i sur. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:520-31.
38. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:266-75.
39. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan i sur. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:782-4.
40. Plackett B. Why big pharma has abandoned antibiotics. *Nature*. 2020;586:S50-2.
41. Corey R, Naderer OJ, O'Riordan WD, Dumont E, Jones LS, Kurtinecz M i sur. Safety, tolerability, and efficacy of GSK1322322 in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6518-27.
42. Fernandes P. Antibacterial discovery and development--the failure of success. *Nat Biotechnol*. 2006;24:1497-503.
43. Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. *Biochem Pharmacol*. 2017;133:152-63.
44. Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP i sur. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature*. 2015;517:455-9.
45. Seiple IB, Zhang Z, Jakubec P, Langlois-Mercier A, Wright PM, Hog DT i sur. A platform for the discovery of new macrolide antibiotics. *Nature*. 2016;533:338-45.
46. Das A, Khosla C. Biosynthesis of aromatic polyketides in bacteria. *Acc Chem Res*. 2009;42:631-9.
47. Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:415-34.

48. Renwick M, Mossialos E. What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? *Expert opinion on drug discovery*. 2018;13:889–92.
49. Darrow J.J, Sinha M, Kesselheim, A. When Markets Fail: Patents and Infectious Disease Products. *Food and Drug Law Journal*. 2018;73:361–82.
50. Hollis A, Maybarduk P. Antibiotic Resistance Is a Tragedy of the Commons That Necessitates Global Cooperation. *J Law Med Ethics*. 2015;43 Suppl 3:33-7.
51. O'Neil J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. In: Ro A, ed. *Resistance*. London, United Kingdom: 2016; 1, 84.
52. Morel CM, Lindahl O, Harbarth S, De Kraker MEA, Edwards S, Hollis A. Industry incentives and antibiotic resistance: an introduction to the antibiotic susceptibility bonus. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020; 421-428.
53. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS i sur. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:56-66.
54. EU Action on Antimicrobial Resistance [Internet]. [health.ec.europa.eu](https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en) [pristupljeno 5. kolovoza 2022]. Dostupno na: ([https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance\\_en](https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_en))
55. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol Spectr*. 2018; 6. doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
56. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)-European Commission [Internet]. [health.ec.europa.eu](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf) [pristupljeno 5. kolovoza 2022]. Dostupno na: ([https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr\\_2017\\_action-plan\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf))
57. EU-JAMRAI Publications and Results [Internet]. [eu-jamrai.eu](https://eu-jamrai.eu/results/) [pristupljeno 5. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://eu-jamrai.eu/results/>)
58. Europe's partnership for health- New drugs for bad bugs [Internet]. [imi.europa.eu](https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/nd4bb) [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/nd4bb>)



59. Antimicrobial resistance [Internet]. ema.europa.eu [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance>)
60. EMA guidance supports development of new antibiotics [Internet]. ema.europa.eu [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-guidance-supports-development-new-antibiotics>)
61. Fast track routes for medicines that address unmet medical needs [Internet]. ema.europa.eu [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ema.europa.eu/en/news/fast-track-routes-medicines-address-unmet-medical-needs>)
62. Antimikrobna rezistencija- HZJZ [Internet]. hzjz.hr [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.hzjz.hr/tag/amr/>)
63. Aktualnosti- AMR [Internet]. hzjz.hr [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.hzjz.hr/aktualnosti/antimikrobna-rezistencija/>)
64. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike-About [Internet]. iskra.bfm.hr [pristupljeno 6. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://iskra.bfm.hr/>)
65. Klinar I, Lakoš A, Kovačić D, Matrapazovski Kukuruzović M. SUMAMED 30 godina – Kako je počela promocija PLIVINA originalnog antibiotika? Medicus 2018;27: 223-30.
66. Antibiotic resistance threats in the United States; 2013. [Internet]. cdc.gov [pristupljeno 10. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>)
67. Antibiotic resistance threats in the United States; 2019. [Internet]. cdc.gov [pristupljeno 10. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>)
68. COVID-19 U.S. Impact on antimicrobial resistance 2022 special report [Internet]. cdc.gov [pristupljeno 10. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/covid19-impact-report-508.pdf>)
69. Antimicrobial Resistance Information from FDA [Internet]. fda.gov [pristupljeno 10. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/antimicrobial-resistance-information-fda>)

70. Emergency Use Authorization for Vaccines Explained [Internet]. fda.gov [pristupljeno 16. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>)
71. Canadian Antimicrobial Resistance Surveillance System - Update 2020 [Internet]. canada.ca [pristupljeno 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-2020-report.html>)
72. When Antibiotics Fail The Expert Panel on the Potential Socio-Economic Impacts of Antimicrobial Resistance in Canada [Internet]. cca-reports.ca [pristupljeno 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://cca-reports.ca/wp-content/uploads/2018/10/When-Antibiotics-Fail-1.pdf>)
73. Government of Canada. Notice - health Canada's efforts to support innovative human therapeutic products to combat antimicrobial resistance [Internet]. canada.ca [pristupljeno 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-pathogens-interest-list/notice-efforts-combat-antimicrobial-resistance.html>)
74. Government of Canada. Canada's pharmaceutical industry and prospects. 2013. [Internet]. sed-isde.canada.ca [pristupljeno 20. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ic.gc.ca/eic/site/lsg-pdsv.nsf/eng/hn01768.html>)
75. Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. 2019. [Internet]. who.int [pristupljeno 22. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240000193>)
76. Rossi F. The Challenges of Antimicrobial Resistance in Brazil. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;1138–1143.
77. Lopes-Júnior R, de Sá Del Fiol F, Araujo JL, de Toledo MI, Barberato-Filho S. Decrease in penicillin Sales in Brazil after over-the-counter restrictions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:5862-3.
78. Nunes JO, Domingues RA, Barcellos RM, Alves BM, Ferreira de Carvalho IP, Tavares NU. Policy and strategies addressing prevention and control of antimicrobial resistance in Brazil: A scoping review protocol. *Plos One*. 2022 ;17:e0263305.

79. The Swiss Centre for Antibiotic Resistance- ANRESIS [Internet]. anresis.ch [pristupljeno 28. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.anresis.ch/>)
80. New AMR Action Fund steps in to save collapsing antibiotic pipeline with pharmaceutical industry investment of US\$1 billion-IFPMA [Internet]. ifpma.org [pristupljeno 28. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ifpma.org/resource-centre/new-amr-action-fund-steps-in-to-save-collapsing-antibiotic-pipeline/>)
81. BIOVERSYS (COVID-19) (IDFF)-European Investment Bank [Internet]. eib.org [pristupljeno 28. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.eib.org/en/projects/pipelines/all/20200576>)
82. Chen S, Wang J, Feng H, Shen D, He S, Xu Y. Quantitative study on the fate of antibiotic emissions in China. *Environmental geochemistry and health*. 2020;42:3471-79.
83. Zhang R, Eggleston K, Rotimi V, Zeckhauser RJ. Antibiotic resistance as a global threat: evidence from China, Kuwait and the United States. *Global Health*. 2006;2:6.
84. Schoenmakers K. How China is getting its farmers to kick their antibiotics habit. *Nature*. 2020;586:S60-2.
85. Gong Y, Jiang N, Chen Z, Wang J, Zhang J, Feng J i sur. Over-the-counter antibiotic sales in community and online pharmacies, China. *Bull World Health Organ*. 2020;98:449-57.
86. F Hu, Zhu D, Wang F, Wang M. Current Status and Trends of Antibacterial Resistance in China. *Clin Infect Dis*. 2018;67:S128-34
87. UK and China start global fund to tackle drug resistant infections [Internet]. gov.uk [pristupljeno 29. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.gov.uk/government/news/uk-and-china-start-global-fund-to-tackle-drug-resistant-infections>)
88. Kumazawa J, Yagisawa M. The history of antibiotics: the Japanese story. *J Infect Chemother*. 2002;8:125-33.
89. Ohmagari N, The antibiotic R&D landcape in Japan. [Internet] revive.gardp.org [pristupljeno 30. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://revive.gardp.org/the-antibiotic-rd-landscape-in-japan/>)

90. COVID-19: how EMA fast-tracks development support and approval of medicines and vaccines [Internet]. ema.europa.eu [pristupljeno 30. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-how-ema-fast-tracks-development-support-approval-medicines-vaccines>)
91. Fast-track procedures for treatments and vaccines for COVID-19 [Internet]. ema.europa.eu [pristupljeno 30. kolovoza 2022]. Dostupno na: ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf))
92. Human regulatory-Conditional marketing authorisation [Internet]. ema.europa.eu [pristupljeno 30. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>)
93. Emergency Use Authorization for Vaccines Explained [Internet]. fda.gov [pristupljeno 30. kolovoza 2022]. Dostupno na: (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/emergency-use-authorization-vaccines-explained>)
94. Vaccination rates, approvals and trials by country [Internet]. covid19.trackvaccines.org [pristupljeno 30. kolovoza 2022.]. Dostupno na: (<https://covid19.trackvaccines.org/trials-vaccines-by-country/>)
95. Strategija EU za cjepiva- Osigurana dostupnost cjepiva [Internet]. ec.europa.eu [pristupljeno 1.rujna 2022]. Dostupno na: ([https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy\\_hr](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/eu-vaccines-strategy_hr))
96. Simoens S, Spriet I. Guidance for Demonstrating the Societal Value of new Antibiotics. *Front Pharmacol.* 2021;11:618238.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je rada utvrditi ukupne brojeve te broj i udio kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija kao i koliki je udio ovih istraživanja financiran od strane industrije u posljednjih šest godina u Europskoj uniji, Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Brazilu, Švicarskoj, Kini i Japanu.

**Materijal i metode:** Dva su istraživača neovisno pregledala bazu kliničkih ispitivanja korištenjem naprednog pretraživanja. Radi se o bazi podataka *clinicaltrials.gov*, a pregled navedene baze proveden je uz korištenje zadanih ograničenja. Nakon pretraživanja, za svaku godinu u periodu 2016.-2021. određen je broj kliničkih ispitivanja faze 3 te broj kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija kako bi se odredio udio tih ispitivanja u ukupnom broju. Nadalje, nakon određivanja udjela, korištenjem dodatnog ograničenja određeni su broj i zastupljenost istraživanja faze 3 financiranih od strane industrije.

**Rezultati:** U svim promatranim državama uočava se trend porasta ukupnog broja intervencijskih kliničkih ispitivanja. Od proučavanih država, najviše kliničkih ispitivanja u posljednjih šest godina provedeno je u Europskoj uniji, a najmanje u Švicarskoj. Što se tiče broja kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, trend porasta održan je u svim državama. Najviše intervencijskih kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija u posljednjih šest godina provedeno je u Europskoj uniji, a najmanje ispitivanja ovog tipa provedeno je u Švicarskoj. Kad je riječ o udjelu kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija, od 2019. godine uočava se trend porasta u svim državama, osim u Europskoj uniji. Što se tiče udjela ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije od 2019., u svim promatranim državama dolazi do trenda porasta osim u EU i Švicarskoj.

**Zaključak:** U svim proučavanim državama dolazi do porasta broja kliničkih ispitivanja faze 3 terapija za infekcije. Uočava se porast udjela kliničkih ispitivanja faze 3 za liječenje infekcija u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Brazilu, Švicarskoj, Kini i Japanu dok u Europskoj uniji dolazi do blagog pada tog udjela od 2019. godine. U svim promatranim državama uočava se porast udjela kliničkih ispitivanja za liječenje infekcija financiranih od strane industrije od 2019. osim u Europskoj uniji i Švicarskoj.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Number and frequency of clinical trials on antimicrobial drugs

**Objectives:** The aim of this study was to determine total numbers and number and percentage of phase 3 clinical trials on treating infections as well as the percentage of these trials financed by the industry in the past six years in the European Union, United States of America, Canada, Brazil, Switzerland, China and Japan.

**Material and methods:** Two researchers independently screened the clinical trial database using an advanced search. This is the *clinicaltrials.gov* database, and the review of the said database was carried out using the default restrictions. After the search, for each year in the period 2016-2021, the number of phase 3 clinical trials and the number of phase 3 clinical trials for the treatment of infections were determined in order to determine the proportion of these trials in the total number. Furthermore, after determining the proportion, the number and representation of industry-funded phase 3 research was determined using an additional constraint.

**Results:** In all the observed countries, there is an increasing trend in the total number of interventional clinical trials. Of the studied countries, the most clinical trials in the last six years were conducted in the European Union, and the least in Switzerland. Regarding the number of clinical trials for the treatment of infections, the upward trend was maintained in all countries. The most interventional clinical trials for the treatment of infections in the last six years were conducted in the European Union, and the fewest trials of this type were conducted in Switzerland. When it comes to the share of clinical trials for the treatment of infections, from 2019, an increasing trend can be observed in all countries, except for the European Union. Regarding the share of industry-funded infection treatment trials from 2019, there is an upward trend in all observed countries, except in the EU and Switzerland.

**Conclusion:** In all the countries studied, there is an increase in the number of phase 3 clinical trials of therapies for infections. An increase in the share of phase 3 clinical trials for the treatment of infections is observed in the United States, Canada, Brazil, Switzerland, China and Japan, while in the European Union there is a slight decrease in this share from 2019. In all observed countries, an increase in the share of clinical trials for the treatment of infections funded by industry is observed from 2019, except in the European Union and Switzerland.



## **10. ŽIVOTOPIS**

## **Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Petra Gaurina
- Datum i mjesto rođenja: 29.10.1998. Split
- Državljanstvo: Hrvatsko
- Adresa: Suhač 100, 21230 Sinj
- E-mail: petragaurina@gmail.com

## **Obrazovanje**

2017. – 2022. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet

2013. - 2017. Opća gimnazija Dinka Šimunovića Sinj

2005. - 2013. Osnovna škola Marka Marulića Sinj

## **Radno iskustvo**

II.2022.- VIII.2022. : Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije

Ljekarna Sinj te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju

Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

## **Postignuća na fakultetu**

2022. Dekanova nagrada za izvanredne rezultate postignute tijekom studija

## **Ostala znanja i vještine**

Jezici	Engleski	u govoru i pismu (B2)
	Njemački	osnove (A1)
Rad na računalu	MS Office,	Eskulap 2000