

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
KOLEGIJ JAVNOG ZDRAVSTVA, ODBOR ZA PRAĆENJE REZISTENCIJE BAKTERIJA
NA ANTIBIOTIKE U REPUBLICI HRVATSKOJ
CROATIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
*PUBLIC HEALTH COLLEGIUM, COMMITTEE FOR ANTIBIOTIC RESISTANCE
SURVEILLANCE IN CROATIA*

KLINIKA ZA INFEKTIVNE BOLESTI "DR. F. MIHALJEVIĆ"
REFERENTNI CENTAR ZA PRAĆENJE REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE
MINISTARSTVA ZDRAVLJA
UNIVERSITY HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES "DR. F. MIHALJEVIĆ"
*REFERENCE CENTER FOR ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE, CROATIAN
MINISTRY OF HEALTH*

**Osjetljivost i rezistencija
bakterija na antibiotike
u Republici Hrvatskoj
u 2012.g.**

Izdavač
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

*Antibiotic resistance
in Croatia, 2012*

*Published by
The Croatian Academy of Medical Sciences*

AUTORI / AUTHORS

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.
Prim. dr. sc. Tera Tambić, dr. med.
Prim. Vera Katalinić-Janković, dr. med.
Marina Payerl Pal, dr. med.
Doc. dr. sc. Suzana Bukovski, dr. med.
Iva Butić, dr. med.
Silvija Šoprek, dr. med.

UREDNICI / EDITORS

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.
Prim. dr. sc. Tera Tambić, dr. med.

Izdavatelj / Publisher

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
The Croatian Academy of Medical Sciences

Kompjutorska obrada teksta / *Computer typesetting*

Jasminka Blaha
Sandra Lucić, dipl. ing. MLD

Tisak / *Printed by*
INTERGRAF-BI

Zagreb, 2013

ISSN 1846-1654

Za izdavanje ove monografije zahvaljujemo na potpori Ministarstvu zdravlja Republike Hrvatske
We thank the Croatian Ministry of Health for supporting the publication of this monograph

Članovi Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike
Members of the Croatian committee for antibiotic resistance surveillance

- Prof. dr. sc. **Arjana Tambić Andrašević**, dr. med. (predsjednica / *president*)
Marina Payerl Pal, dr. med. (tajnica / *secretary*)
Dr. sc. **Valerija Stamenić**, dr. med. (predstavnik Ministarstva zdravlja / *Ministry of health delegate*)
Prof. dr. sc. **Maja Abram Linić**, dr. med.
Saša Baranjec, dr. med.
Prim. dr. sc. **Danijela Bejuk**, dr. med.
Prim. mr. sc. **Ljiljana Betica Radić**, dr. med.
Ivan Cipriš, dr. med.
Irena Franolić Kukina, dr. med.
Sonja Hejtmanek, dr. med.
Prim. dr. sc. **Ines Jajić Benčić**, dr. med.
Vlatka Janeš Poje, dr. med.
Mr. sc. **Vanja Kaliterna**, dr. med.
Prim. **Vera Katalinić-Janković**, dr. med.
Iva Koščak, dr. med.
Blaža Krakar, dr. med.
Sanja Krešić, dr. med.
Ivanka Lerotić, dr. med.
Doc. dr. sc. **Amarela Lukić-Grlić**, dr. med.
Mr. sc. **Vesna Mađarić**, dr. med.
Jelica Magdić, dr. med.
Mr. sc. **Biserka Matica**, dr. med.
Zdravko Matić, dr. med.
Mr. sc. **Ana Mlinarić Džepina**, dr. med.
Snježana Nad, dr. med.
Khalil Nemer, dr. med.
Prof. dr. sc. **Vanda Plečko**, dr. med.
Alma Raljević Baradić, dr. med.
Dr. sc. **Sanda Sardelić**, dr. med.
Suzana Smrekar Sironić, dr. med.
Ivan Stepinac, dr. med.
Marijana Stipetić, dr. med.
Mr. sc. **Edita Sušić**, dr. med.
Sandra Šestan Crnek, dr. med.
Doc. dr. sc. **Jasenska Šubić Škrilin**, dr. med.
Prim. dr. sc. **Tera Tambić**, dr. med.
Doc. dr. sc. **Brigita Tićac**, dr. med.
Mr. sc. **Maja Tomić Paradžik**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Vera Vlahović Palčevski**, dr. med.
Marina Vodnica Martucci, dr. med.
Prof. dr. sc. **Jasmina Vraneš**, dr. med.
Mr. sc. **Mirna Vranić-Ladavac**, dr. med.
Dubravka Vuković, dr. med.

**Suradne ustanove Akademije medicinskih znanosti Hrvatske na programu praćenja rezistencije
bakterija na antibiotike u RH**
**Croatian Academy of Medical Sciences collaborating institutions on the antibiotic resistance
surveillance program**

PLIVA Hrvatska d.o.o. Zagreb
KRKA FARMA d.o.o. Zagreb
PharmaSwiss d.o.o.

SADRŽAJ/CONTENTS

PREDGOVOR / PREFACE	6
I. REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2012. GODINI	10
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2012 <i>Arjana Tambić Andrašević, Tera Tambić</i>	
UVOD / INTRODUCTION	11
MATERIJALI I METODE / MATERIALS AND METHODS	13
REZULTATI / RESULTS	17
DISKUSIJA / DISCUSSION	21
Legenda za tablice / Legend to tables	27
Beta-hemolitički streptokok grupe A / Group A beta-hemolytic streptococcus..	29
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	31
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	33
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	35
<i>Enterococcus faecalis</i>	38
<i>Enterococcus faecium</i>	40
<i>Haemophilus influenzae</i>	42
<i>Echerichia coli</i>	44
<i>Proteus mirabilis</i>	46
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	48
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52
<i>Acinetobacter baumannii</i>	54
<i>Salmonella</i> spp.	56
<i>Shigella</i> spp.	58
Anaerobne bakterije / Anaerobs	59
II. OSJETLJIVOST <i>M. TUBERCULOSIS</i> U HRVATSKOJ U 2012. GODINI	60
SENSITIVITY OF <i>M. TUBERCULOSIS</i> IN CROATIA IN 2012 <i>Vera Katalinić-Janković</i>	
III. PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U INVAZIVNIH IZOLATA ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN INVASIVE ISOLATES	68
<i>Silvija Šoprek, Arjana Tambić Andrašević,</i>	
IV. POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ	79
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA <i>Marina Payerl Pal, Arjana Tambić Andrašević</i>	

PREDGOVOR:

Rezistencija bakterija na antibiotike je jedan of najvećih problema današnje medicine te je praćenje stopa rezistencije neizostavni dio nacionalnih akcijskih planova i strategija za očuvanjem djelotvornosti antibiotika. Na razini Europe standardizirano praćenje rezistencije je započelo 1999.g. kroz European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) projekt, koji je 2009.g. prerastao u kontinuirani program EARS-Net Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Control", ECDC). Hrvatska se spremno uključila u taj europski projekt od samog početka zahvaljujući već uhodanoj mreži mikrobioloških laboratorija okupljenoj u okviru Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH, koji je osnovan 1996.g. pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike redovito od 1997.g. objavljuje godišnje podatke o kretanju rezistencije u Hrvatskoj.

Od samog početka rada Odbora velika pažnja se polaže na metodologiju testiranja osjetljivosti na antibiotike. Kroz redovite proljetne i jesenske sastanke, tečajeve te redovitu vanjsku kontrolu testiranja osjetljivosti osigurava se visoki stupanj interlaboratorijske standardiziranosti što je preduvjet za dobru pouzdanost rezultata. 2003.g. osnovan je i Referentni centar (RC) Ministarstva zdravlja (MZ) za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" koji blisko surađuje s Odborom i pruža laboratorijsku podršku za redovito provođenje vanjske kontrole testiranja osjetljivosti na antibiotike te retestiranje izolata rijetkog i neuobičajenog fenotipa. Na rad Odbora su uvelike utjecale međunarodne inicijative te je tako od 2002.g. započet rad na prikupljanju podataka o potrošnji antibiotika kroz sudjelovanje u European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) projektu, 2003.g. u okviru Odbora osnovana je hrvatska podružnica internacionalne organizacije The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), a od 2011.g. sukladno preporukama European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) u okviru Odbora djeluje Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike.

Odbor i RC za praćenje rezistencije su i glavni nositelji organizacije prigodnih simpozija povodom Europskog dana svjesnosti o antibioticima (engl. "European Antibiotic Awareness Day", EAAD) te nacionalnog Simpozija o rezistenciji bakterija na antibiotike, koji se održava svake tri godine. U 2012.g. održan je tako VII. hrvatski simpozij o rezistenciji bakterija na antibiotike, koji je ponovno okupio vrhunske domaće i strane predavače te pružio detaljan pregled najnovijih saznanja o širenju rezistentnih sojeva te mogućnostima prevencije i liječenja infekcija izazvanih ovim zahtjevnim uzročnicima. U 2012.g. održana su u Hrvatskoj i tri značajna internacionalna sastanka, jubilarni 100. tečaj Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti, 100th ESCMID Postgraduate Course, Zagreb, 17 – 22 June 2012, svjetski kongres o bolničkim infekcijama, 12th IFIC, Zagreb, 10 – 13 October 2012 te 3rd Southeast European Conference of Chemotherapy and Infection (SEEC), Dubrovnik, 8 – 11 November 2012, na kojima je pitanje rezistencije na antibiotike bilo jedna od centralnih tema.

Od 2006.g. sve aktivnosti iz područja kontrole širenja rezistencije u Hrvatskoj koordinira Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), Ministarstva zdravlja što je i praćenju rezistencije u Hrvatskoj dalo novu kvalitetu i bolju mogućnost da se podaci iz prakse vrate u liječničku praksu i utječu na racionalnije propisivanje antibiotika.

Arjana Tambić Andrašević

Predsjednica Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH

PREFACE:

Antibiotic resistance is one of the leading problems in medicine today and antibiotic resistance surveillance is an essential part of any action plan and any national strategy to preserve antibiotics. Standardized resistance surveillance at the European level started with the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) in 1999 which developed into the continuous EARS-Net program of the European Center for Disease Control (ECDC). Croatia readily joined this project at the very beginning because a well organized laboratory network was already in place under the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance which was founded in 1996 at the Public Health Collegium of the Croatian Academy of Medical Sciences (CAMS). The Committee regularly publishes yearly reports on antibiotic resistance rates in Croatia since 1997.

Since the very beginning of antibiotic resistance surveillance the standardization of sensitivity testing methodology was recognized as a very important issue. High level of laboratory standardization that guarantees good quality of surveillance data is achieved through regular spring and autumn meetings, training courses and regular external quality control exercises. In 2003 the Croatian Ministry of Health Reference Centre (RC) for Antibiotic Resistance was established at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”. The RC collaborates closely with the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance and provides laboratory support for regular external quality control scheme and for retesting isolates of rare and unusual phenotypes. Activities of the Committee were greatly influenced by international initiatives. In 2002 Croatia joined the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) and started collecting antibiotic consumption data, in 2003 the Croatian Chapter of the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) was founded and in 2011, in line with the European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) recommendation a Subcommittee for methodology of antibiotic sensitivity testing was founded.

The Committee and the RC for antibiotic resistance surveillance are the main organizers of the European Antibiotic Awareness Day (EAAD) Symposium that takes place every year and the national Symposium on Antibiotic Resistance that takes place every three years. The 7th Croatian Symposium on Antibiotic Resistance took place in 2012 and once again it gathered supreme national and international experts who gave a detailed overview on the spread of multiply resistant organisms and possibilities to prevent and treat infections caused by these challenging pathogens. In 2012 three important international meetings took place, the jubilee 100th European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Postgraduate Course, Zagreb, 17 – 22 June 2012, an international congress on nosocomial infections, the 12th IFIC, Zagreb, 10 – 13 October 2012 and the 3rd Southeast European Conference of Chemotherapy and Infection (SEEC), Dubrovnik, 8 – 11 November 2012. The issue of antibiotic resistance was among the major topics at these conferences.

Since 2006 all the activities related to antibiotic resistance control are coordinated by the Croatian intersectorial coordination mechanism (ICM) at the Ministry of Health, the so called „Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike” (ISKRA). This provides a higher level of communication and better opportunity to share data between data providers and data users which will hopefully result in more rational antibiotic use.

Arjana Tambić Andrašević

President of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia

**REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U
2012. GODINI
*ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2012***

Arjana Tambić Andrašević

Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević"
University Hospital for Infectious Diseases "Dr. F. Mihaljević"

Tera Tambić

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Croatian Academy of Medical Sciences

UVOD:

Prema Nacionalnom programu kontrole širenja otpornosti bakterija na antibiotike, 2009 – 2014 Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) i Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravlja (MZ) pri Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” zaduženi su za provođenje praćenja rezistencije u Hrvatskoj te su podaci objavljeni u ovoj publikaciji službeni nacionalni podaci i preporučuju se kao osnova za planiranje empirijske antibiotske terapije u lokalnim sredinama. Ovo sistematsko praćenje omogućuje i rano otkrivanje novih mehanizama rezistencije te veliku ulogu u sistemu praćenja rezistencije u Hrvatskoj ima slanje izolata rijetkog i neuobičajenog fenotipa u referentni centar na retestiranje i daljnju karakterizaciju. Ovako ustrojen sistem praćenja pokazao se posebno korisnim u novije vrijeme kad su se u Europi pojavili sojevi enterobakterija koji proizvode karbapenemaze. Prvi izolati ovih sojeva u Hrvatskoj su uspješno detektirani, a postojanje mreže laboratorija pokazala se izuzetno korisnom u pravovremenom obavještanju o pojavi ovih sojeva u pojedinim centrima. U centralnom poglavlju ove publikacije objavljuju se stope rezistencije na pojedine antibiotike što nije uvijek dovoljno za prikaz pojave novih mehanizama rezistencije. Ovo poglavlje je stoga nadopunjeno poglavljem u kojem se posebno obrađuju invazivni izolati u skladu s EARS-Net programom te poglavljem u kojem se analiziraju sojevi rijetkog fenotipa poslani u referentni centar na retestiranje.

INTRODUCTION:

According to the National strategy for antibiotic resistance control, 2009 – 2014 the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Academy of Medical Sciences (CAMS) and the Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry for Health (MH) at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr Fran Mihaljević” are given the responsibility to conduct continuous surveillance of antibiotic resistance in Croatia. Therefore data published in this report are considered to be official national data and are meant to be the basis for local empirical therapy. This systematic surveillance also enables early detection of emerging resistance mechanisms and central retesting of alert organisms at the Reference Center plays an important role in the Croatian national antibiotic resistance surveillance network. A surveillance system structured like this proved to be of a great value at the time when carbapenemase producing enterobacteriaceae started to spread throughout Europe. The first isolates of these strains were readily detected in Croatia and the well structured laboratory surveillance network proved to be an important part of the national alert system. This central chapter of the national report deals with the resistance rates which is not always good enough to highlight the emergence and spread of new resistance mechanisms. Therefore special chapter deals with invasive isolates which is in line with the EARS-Net program and another chapter deals with isolates of rare and unusual phenotypes which were sent to the Reference Center for retesting.

MATERIJALI I METODE:

Globalno praćenje rezistencije

U praćenje su uključeni svi izolati dogovorenih bakterijskih vrsta izolirani iz kliničkih materijala u razdoblju od 1.10. do 31.12.2012.g. Rezultati za izolate streptokoka grupe A, salmonela, šigela i anaerobnih bakterija prikupljaju se, zbog malog broja izolata, tijekom cijele godine, od 1.1. do 31.12.2012. Podatke za 2012.g. podnjelo je 39 centara (popis u legendi za tablice), što obuhvaća >90% populacije u Hrvatskoj.

Osnovna načela metodologije praćenja rezistencije, kojih se pridržavaju svi koji u praćenju sudjeluju, uključuju:

- a. u ispitivanom razdoblju svi izolati određene bakterijske vrste testiraju se na sve antibiotike predviđene za tu vrstu. Od 2010.g. na snazi je dogovor da iznimka za ovo pravilo bude testiranje osjetljivosti *P. aeruginosa* i *A. baumannii* na kolistin. Zbog skupoće testiranja preporuča se da se kolistin testira samo kod izolata rezistentnih na karbapeneme.
- b. antibiotici predviđeni za određenu vrstu navedeni su u formularima za praćenje rezistencije za tekuću godinu
- c. u ispitivanom razdoblju s dogovorenom paletom antibiotika testiraju se svi izolati iz kliničkih materijala ili barem prvih 100 uzastopnih izolata
- d. iz podataka se isključuju duplikatni sojevi, definirani kao izolati iste bakterijske vrste, izolirani u istog pacijenta, u bilo kojem uzorku, u razdoblju od 30 dana.

Laboratoriji svoje podatke šalju na obradu u Referentni centar za praćenje rezistencije, Klinika za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević". Na svakom formularu su označeni neuobičajeni fenotipovi na koje treba obratiti pažnju i poslati na retestiranje u Referentni centar. Takvi izolati od posebnog interesa uključuju:

1. pneumokoke rezistentne na norfloksacin
2. stafilokoke rezistentne na vankomicin i / ili linezolid
3. enterokoke rezistentne na vankomicin
4. *H. influenzae* rezistentan na ko-amoksiklav i / ili cefalosporine III generacije (engl. "beta-lactamase negative ampicillin resistant", BLNAR sojeve)
5. izolate *E. coli* i *K. pneumoniae* koji ne proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases", ESBL), a rezistentni su na jedan od cefalosporina III ili IV generacije
6. enterobakterije rezistentne na bilo koji od karbapenema

Tijekom 2012.g. korišteni su za testiranje i interpretaciju nalaza EUCAST standardi (verzija 2.0). U testiranju većina laboratorija koristi disk difuzijsku metodu, a određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) se koristi za određivanje osjetljivosti na penicilin kod pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin, za određivanje osjetljivosti stafilokoka na glikopeptide te pseudomonasa i acinetobaktera na kolistin.

Preporuka Odbora je da se izolati *A. baumannii* i *P. aeruginosa* rezistentni na jedan, ali ne i oba karbapenema retestiraju određujući MIK za imipenem i meropenem. Minimalne inhibitorne koncentracije su određivane E-test metodom.

Osjetljivost anaerobnih bakterija testirana je određivanjem MIK-a koristeći E-test metodu ili mikrodiluciju u bujonu.

Vrste bakterija i ispitani antibiotici navedeni su u tablicama u daljnjem tekstu.

Ciljane studije

Podaci o osjetljivosti *M. tuberculosis* su obrađivani u nacionalnom laboratoriju za tuberkulozu, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Rezistencija *M. tuberculosis* je opisana u posebnom poglavlju ove publikacije.

Kao posebno poglavlje opisana je rezistencija invazivnih izolata (izolati iz krvi i likvora) bakterijskih vrsta *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*. Hrvatska je prikupljanje i analizu podataka o rezistenciji invazivnih izolata započela 2001.g. kad se priključila europskom projektu European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). Kad je 2010.g. EARSS prešao u EARS-Net, mrežu koja čini jedan segment The European Surveillance System (Tessy) Europskog centra za kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Control", ECDC), hrvatski su se podaci prestali objavljivati u sklopu podataka Europske unije, no podaci za Hrvatsku su izdvojeno prikazani u ovoj publikaciji. U svrhu detaljnije analize invazivni izolati enterokoka, stafilokoka i *P. aeruginosa* šalju se u Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a invazivni izolati pneumokoka, *E. coli* i *K. pneumoniae* u Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević".

Hrvatska se 2001.g. uključila u europski projekt European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) i počela pratiti potrošnju antibiotika izraženu u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika dnevno (DDD/TID). Nakon prelaska ESAC projekta u ESAC-Net program ECDC-a 2011.g. hrvatski podaci se nisu objavljivali u sklopu podataka Europske unije, ali su podaci za Hrvatsku, iskazani na metodološki isti način kao za ESAC-Net, prikazani u ovoj publikaciji kao zasebno poglavlje. U sklopu APUA Croatia inicijative i u skladu s naputcima ISKRA-e Odbor dodatno prati i detaljnije analizira potrošnju antibiotika u bolnicama što je također prikazano u poglavlju o potrošnji antibiotika.

U posebnom poglavlju prikazan je osvrt na sojeve poslane na retestiranje u Referentni centar za praćenje rezistencije. Iz ovog poglavlja bolje se može uočiti problem multirezistentnih bakterija u Hrvatskoj s obzirom da se rijetki izolati s novim mehanizmima rezistencije često ne prikazuju kao postotak u velikom broju izolata obrađenih u masovnom praćenju.

MATERIALS AND METHODS:

Global surveillance

Global antibiotic resistance surveillance includes all clinical isolates of designated bacterial species isolated from 1 October till 31 December, 2012. Exceptionally, data on group A streptococci, salmonellae, shigellae and anaerobic bacteria are collected throughout the year due to the small number of isolates. In 2012 a total of 39 centers took part in antibiotic resistance surveillance (names of the centers are listed in the legend to the tables) which makes a catchment population of >90%.

Basic principles of resistance surveillance methodology, obligatory for all the participants, include the following:

- a. during the study period all isolates of a given species are to be tested against all the designated antibiotics. Since 2010 the exception from this rule is applied for *P. aeruginosa* and colistin. Because of the high cost for colistin testing it was decided that colistin should be tested only in pseudomonas and acinetobacter isolates that are resistant to carbapenems.
- b. antibiotics designated to a particular bacterial species are listed on the antibiotic resistance surveillance form for the current year
- c. during the study period a designated set of antibiotics is to be tested against all or at least first 100 consecutive clinical isolates of each species
- d. copy isolates are defined as isolates of the same species collected from the same patient within a 30 day period and they are excluded from the data

Laboratories send their data for analysis to the Croatian Reference Centre for Antibiotic Resistance Surveillance, University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”. Unusual and alert phenotypes are indicated on every collection form and they are to be referred to the Reference center. The alert microorganisms include the following:

1. pneumococci resistant to norfloxacin
2. staphylococci resistant to vancomycin or linezolid
3. vancomycin resistant enterococci
4. *H. influenzae* resistant to co-amoxiclav and / or III generation cephalosporins (beta-lactamase negative ampicillin resistant, BLNAR strains)
5. *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates that do not produce extended spectrum beta-lactamases (ESBL) but are resistant to one of the III or IV generation cephalosporins
6. carbapenem resistant enterobacteriaceae

In 2012 EUCAST standards (version 2.0) were used as official methodology for sensitivity testing. Disk diffusion method is the most widely used sensitivity testing method in Croatia and minimal inhibitory concentration (MIC) testing is used for detection of penicillin resistance in penicillin non-susceptible pneumococci, glycopeptide resistance in staphylococci and colistin resistance in pseudomonas and acinetobacter.

The Committee recommendation is that for *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolates resistant to one but not to both carbapenems MICs of imipenem and meropenem should be determined. MIC testing was done by E-test.

Antibiotic sensitivity in anaerobic bacteria was determined by E-test or broth dilution method.

Bacterial species and antibiotics tested are listed in tables in further text.

Focused studies

Data on *M. tuberculosis* were processed in the National Laboratory for Tuberculosis at the Croatian Public Health Institute. Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is described in separate chapter of this publication.

Data on invasive isolates of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* are described in a separate chapter. Croatia started to collect and analyze invasive isolates (from blood and cerebrospinal fluid) data in 2001 when we joined the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) project. When EARSS was transferred to EARS-Net, a part of The European Surveillance System (Tessy), a global European Center for Disease Control (ECDC) surveillance network, Croatian data were not presented with the European Union data but these data are separately presented in this publication. For the purpose of more detailed analysis invasive isolates of enterococci, staphylococci and *P. aeruginosa* are regularly sent to the Institute for Clinical and Molecular Microbiology, Clinical Hospital Centre Zagreb and invasive pneumococci, *E. coli* and *K. pneumoniae* are sent to the Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”.

Croatia joined the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) project in 2001 and started to analyze antibiotic consumption data expressed as defined daily doses per thousand inhabitants daily (DDD/TID). After ESAC transition to the ECDC ESAC-Net in 2011 Croatian data were not presented together with the European Union data but data for Croatia processed by the same ESAC methodology are presented in this publication as a special chapter. In line with the APUA Croatia initiative and the ISKRA requirements, the Committee also analyses in more details antibiotic consumption in hospitals which is also presented in the chapter on antibiotic consumption.

A special chapter deals with the isolates sent for retesting to the Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance. This detailed report provides a better insight in the spread of multiply resistant bacteria in Croatia as the presence of some strains with novel resistance mechanisms is still not seen as increase in resistance rates.

REZULTATI

U praćenju rezistencije u 2012.g. sudjelovalo je 39 centara u Hrvatskoj. Prosječni rezultati za Hrvatsku i rezultati za pojedinačne centre prikazani su u tablicama i grafovima u daljnjem tekstu. Rezultati laboratorija koji su prijavili manje od 30 izolata pojedine bakterijske vrste smatraju se nepouzdanim podacima za taj centar, ali su uvršteni u tablice i uključeni su u zbirne rezultate za RH. Podaci o izolatima malo vjerojatnog fenotipa koji nisu potvrđeni u jednom od centralnih laboratorija označeni su zvjezdicom kao nepotvrđeni i ne smatraju se važećima.

Zbog malog broja izolata u ispitivanom razdoblju neki centri su ispitivanje proširili na cijelu godinu, a neki su zbog različitih razloga odstupali od predviđenog razdoblja praćenja. Odstupanja od predviđenog razdoblja praćenja uključuju:

- GS ZZJZ, KA OB i KT KZKB su za sve vrste prikazali rezultate za cijelu godinu
- KL BPB je za streptokok grupe A prikazala rezultate za razdoblje 1.01. do 14.12.2012., a za ostale vrste rezultate za razdoblje 1.10. do 14.12.2012.
- PU ZZJZ je za *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PŽ ZZJZ je za *S. pneumoniae* i *E. faecalis* prikazao rezultate za cijelu godinu
- VK OB je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazala rezultate za cijelu godinu
- ZG KBM je za *S. pneumoniae* prikazala rezultate za cijelu godinu
- SB ZZJZ je za *S. pneumoniae*, *E. faecium* i *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu

Izolaciju šigela prijavilo je osam laboratorija: BJ ZZJZ *Sh. sonnei* (6); ČK ZZJZ *Sh. sonnei* (4); DU ZZJZ *Sh. sonnei* (1); OG OB *Sh. sonnei* (1); RI NZZJZ *Sh. sonnei* (5), *Sh. flexneri* (1); ŠI ZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. sonnei* (3); ZG ZZJZ *Sh. sonnei* (2). Ukupno su tijekom 2012.g. izolirane 24 šigele.

U 2012.g. prijavljeno je ukupno gotovo dvostruko više anaerobnih bakterija negoli prošle godine. Podaci su pristigli iz znatno više centara pa je tako u 22 laboratorija izolirano ukupno 658 anaerobnih bakterija, 258 gram-pozitivnih i 400 gram-negativnih: ČK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (15), gram-negativni anaerobi (20); KA OB gram-pozitivni anaerobi (20), gram-negativni anaerobi (34); KA ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (10), gram-negativni anaerobi (8); KC ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1); KL BPB gram-pozitivni anaerobi (5), gram-negativni anaerobi (3); KT KZKB gram-pozitivni anaerobi (1); OS ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (12), gram-negativni-anaerobi (4); PU ZZJZ gram-negativni anaerobi (8); RI KBC gram-pozitivni anaerobi (21), gram-negativni anaerobi (8); SB ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (3); SK ZZJZ gram-negativni anaerobi (8); ST KBC gram-negativni anaerobi (33); ŠI ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (19), gram-negativni anaerobi (21); VK OB gram-pozitivni anaerobi (2), gram-negativni anaerobi (3); VT ZZJZ gram-negativni anaerobi (20); VŽ ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (52), gram-negativni anaerobi (36); ZD ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (8), gram-negativni anaerobi (43); ZG KBC gram-pozitivni anaerobi (21), gram-negativni anaerobi (86); ZG KBM gram-pozitivni anaerobi (5), gram-negativni

anaerobi (11); ZG KIB gram-pozitivni anaerobi (8), gram-negativni anaerobi (13); ZG KDB gram-pozitivni anaerobi (44), gram-negativni anaerobi (23); ZG KBSD gram-pozitivni anaerobi (11), gram-negativni anaerobi (15).

RESULTS

Thirty-nine centers took part in antibiotic resistance surveillance in Croatia in 2012. Average data for Croatia and results for individual laboratories are presented in tables and figures further in the text. Results of the laboratories that reported less than 30 isolates of a single bacterial species were included in tables as to add to the total number for Croatia, but were flagged as not reliable resistance rate data for that individual centre. Where isolates of less probable phenotype were reported without being sent to a central laboratory for retesting, data were flagged as not retested centrally and these data are not considered to be valid.

Due to low numbers of isolates in the surveillance period some centers expanded surveillance to the whole year and some centers reported different surveillance periods for various reasons. Deviations from official surveillance periods were reported as follows:

- GS ZZJZ, KA OB and KT KZKB reported data for the whole year for all species
- KL BPB reported data for group A streptococcus for the period 1.01. till 14.12.2012., and for other species for the period 1.10. do 14.12.2012.
- PU ZZJZ reported data for *H. influenzae* and *A. baumannii* for the whole year
- PŽ ZZJZ reported data for *S. pneumoniae* and *E. faecalis* for the whole year
- VK OB reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *H. influenzae* and *A. baumannii* for the whole year
- ZG KBM reported data for *S. pneumoniae* for the whole year
- SB ZZJZ reported data for *S. pneumoniae*, *E. faecium* and *H. influenzae* for the whole year

Eight laboratories reported isolation of shigella in 2012: BJ ZZJZ *Sh. sonnei* (6); ČK ZZJZ *Sh. sonnei* (4); DU ZZJZ *Sh. sonnei* (1); OG OB *Sh. sonnei* (1); RI NZZJZ *Sh. sonnei* (5), *Sh. flexneri* (1); ŠI ZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. sonnei* (3); ZG ZZJZ *Sh. sonnei* (2). Altogether 24 shigella isolates were reported in 2012.

In 2012 the number of reported anaerobic bacteria almost doubled. Many more laboratories sent their data on anaerobs, althogether 658 anaerobic bacteria, 258 gram-positive and 400 gram-negative were isolated in 22 laboratories: ČK ZZJZ gram-positive anaerobs (15), gram-negative anaerobs (20); KA OB gram-positive anaerobs (20), gram-negative anaerobs (34); KA ZZJZ gram-positive anaerobs (10), gram-negative anaerobs (8); KC ZZJZ gram-positive anaerobs (1); KL BPB gram-positive anaerobs (5), gram-negative anaerobs (3); KT KZKB gram-positive anaerobs (1); OS ZZJZ gram-positive anaerobs (12), gram-negative anaerobs (4); PU ZZJZ gram-negative anaerobs (8); RI KBC gram-positive anaerobs (21), gram-negative anaerobs (8); SB ZZJZ gram-positive anaerobs (3), gram-negative anaerobs (3); SK ZZJZ gram-negative anaerobs (8); ST KBC gram-negative anaerobs (33); ŠI ZZJZ gram-positive anaerobs (19), gram-negative anaerobs (21); VK OB gram-positive anaerobs (2), gram-negative anaerobs (3); VT ZZJZ gram-negative anaerobs (20); VŽ ZZJZ gram-positive anaerobs (52), gram-negative anaerobs (36); ZD ZZJZ gram-positive anaerobs (8), gram-negative anaerobs (43); ZG KBC gram-positive anaerobs (21), gram-negative anaerobs (86); ZG KBM gram-positive anaerobs (5),

gram-negative anaerobs (11); ZG KIB gram-positive anaerobs (8), gram-negative anaerobs (13); ZG KDB gram-positive anaerobs (44), gram-negative anaerobs (23); ZG KBSD gram-positive anaerobs (11), gram-negative anaerobs (15).

DISKUSIJA

Upala grla je čest razlog primjene antibiotika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, iako se većina grlobolja javlja u sklopu virusnih infekcija dišnih puteva. Penicilin predstavlja prvu liniju terapije streptokoknih upala jer je uskospektralan i visoko djelotvoran, a beta-hemolitički streptokoki nisu još na njega razvili rezistenciju. Makrolidi se preporučuju kao alternativni antibiotici u liječenju streptokoknih grlobolja kod osoba preosjetljivih na penicilin. Otpornost BHS-A na makrolide u 2012. godini (9%) je nešto viša negoli prethodne godine, ali je još uvijek u granicama vrijednosti prethodnih godina (13% u 2008. godini, 9% u 2009. godini, 8% u 2010. godini, 7% u 2011. godini). Identično kao i prošle godine rezistencija na klindamicin je bila konstitutivna u 3% izolata, a inducibilna u 1% izolata. Dogovorno u Hrvatskoj se inducibilna rezistencija streptokoka na klindamicin u nalazu izdaje kao osjetljivost uz opasku da se tijekom dulje terapije može razviti rezistencija na klindamicin.

Osim upale grla i druge infekcije gornjih dišnih puteva se često pogrešno liječe antibioticima. Pri tome u Hrvatskoj je još uvijek uvriježeno uzimati briseve nazofarinksa i nalaz bakterija u ovim uzorcima smatrati indikativnim za primjenu antibiotika. Najveći broj izolata pneumokoka i hemofilusa prikazanih u ovom poglavlju potječe iz briseva nazofarinksa te je upitnog kliničkog značenja. Zbog velikog broja izolata ovi podaci, ipak, pružaju dobar uvid u kretanje rezistencije među bakterijama koje koloniziraju gornji dišni sustav. Rezistencija na antibiotike u invazivnih, klinički neupitno značajnih izolata pneumokoka je obrađena u drugom poglavlju ove publikacije. U većini međunarodnih smjernica amoksicilin predstavlja prvi lijek izbora u liječenju bakterijske upale srednjeg uha zbog dobre učinkovitosti na pneumokoke i *Haemophilus influenzae*. Rezistencija *H. influenzae* na amoksicilin identična je prošlogodišnjim stopama (13%), a lagani porast rezistencije uočljiv posljednje dvije godine (9% u 2006.g., 11% u 2007.g., 8% u 2008.g., 10% u 2009.g., 11% u 2010.g., 13% u 2011.g. i 2012.g.) može se objasniti i početkom primjene osjetljivijeg EUCAST standarda u 2011.g. Otpornost pneumokoka na beta-laktamske antibiotike zahtjeva u većini slučajeva određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) te je u rutini teško provedivo pogotovo za brojne izolate iz briseva nazofarinksa koji su klinički upitnog značaja. Ne tako skupom disk difuzijskom metodom može se odrediti osjetljivost na penicilin, a time i na ostale beta-laktamske antibiotike koji pokazuju antipneumokokno djelovanje (amoksicilin, piperacilin, cefuroksim, cefotaksim, ceftriakson, cefpodoksim, karbapenemi). Kod pneumokoka neosjetljivih na penicilin (engl. „penicillin non susceptible“, PNS) treba učiniti MIK-ove za beta-laktamske antibiotike što se u rutini radi za invazivne izolate, ali ne nužno i za izolate upitnog kliničkog značenja. U razdoblju praćenja rezistencije određivan je MIK za penicilin svim PNS pneumokokima te su dobiveni podaci da visoka rezistencija na penicilin iznosi 2%, a umjerena rezistencija 28%, što upućuje da se penicilin može preporučiti u terapiji pneumokoknih pneumonija, ali ne i meningitisa. Točno doziranje penicilina u terapiji pneumonije ovisi o MIK-u penicilina i detaljno je opisano u EUCAST standardima. S obzirom na visoku stopu umjereno rezistenih izolata oralni penicilin se u Hrvatskoj ne može preporučiti u empirijskoj terapiji otitisa. U terapiji otitisa povoljnije farmakokinetičke i farmakodinamske parametre pokazuje amoksicilin i prema prijašnjim testiranjima osjetljivost pneumokoka na amoksicilin je bila visoka. Prelaskom na EUCAST

standard pooštrile su se i granične vrijednosti za amoksicilin. Koliko će to utjecati na stope rezistencije pneumokoka na amoksicilin u Hrvatskoj još nije jasno jer standardiziranje pouzdane disk difuzijske metode za određivanje osjetljivosti PNS pneumokoka na amoksicilin je još u tijeku. Nakon skoka u otpornosti na makrolide u 2008. godini (40%) otpornost na ove antibiotike ne mijenja se značajnije i u 2012. godini iznosi 37%. Ove visoke stope otpornosti pneumokoka na makrolide ograničavaju empirijsku uporabu makrolida u liječenju pneumonija samo u slučajevima jasne sumnje na atipične bakterijske uzročnike. Rezistencija na ko-trimoksazol i dalje pada (43% u 2010.g., 35% u 2011.g. i 29% u 2012.g.), a otpornost pneumokoka na respiratorne kinolone je još uvijek ograničena na sporadične izolate.

Jedan od najčešćih uzročnika infekcija stečenih tijekom bolničkog liječenja je *Staphylococcus aureus*. Trend smanjenja stope meticilin rezistentnih *Staphylococcus aureus* (MRSA) (25% u 2007. godini, 26% u 2008. godini, 21% u 2009. godini, 16% u 2010. godini, 14% u 2011. godini) nastavlja se i u 2012. godini u kojoj udio ovih sojeva iznosi 13%. Meticilin osjetljivi stafilokoki (MSSA) su dobro osjetljivi na sve antistafilokokne antibiotike osim penicilina. Zbog već desetljećima visoke rezistencije stafilokoka na penicilin testiranje na ovaj antibiotik nije uključeno u nacionalno praćenje rezistencije, no individualno testiranje je preporučljivo, jer kod rijetkih izolata osjetljivih na penicilin to je još uvijek najdjelotvorniji antistafilokokni antibiotik. Među MRSA sojevima uočen je daljnji pad rezistencije na gentamicin (91% u 2006.g., 81% u 2009.g., 77% u 2010.g., 69% u 2011.g. i 64% u 2012.g.) što bi mogao biti indirektni pokazatelj širenja izvanbolničkih MRSA sojeva. Rezistencija na ko-trimoksazol je u porastu i iznosi 13%. Rezistencija na vankomicin nije uočena, a distribucija MIK-ova je slična prošlogodišnjoj uz i dalje visok udio sojeva s graničnom vrijednošću MIK-a od 2.0 mg/L (21%).

Osjetljivost enterokoka je podjednaka kao prethodne godine, a vankomicin rezistentni *E. faecium* (VRE) sojevi su i nadalje rijetki.

Problem rezistencije na antibiotike u gram-negativnih bakterija posljednjih 10-tak godina premašuje problem rezistencije u gram-pozitivnih bakterija, s obzirom da su, ionako oskudni, novi antibiotici uglavnom usmjereni na gram-pozitivne uzročnike. Stope rezistencije u enterobakterija se nisu značajnije mijenjale u odnosu na prošlu godinu. Rezistencija na ko-trimoksazol je i dalje visoka (24% u *E. coli*, 41% u *K. pneumoniae*, 38% u *P. mirabilis*), a rezistencija *E. coli*, glavnog uzročnika nekomplikiranih cistitisa u žena, na nitrofurantoin je još uvijek niska (3%). Rezistencija na kinolone je podjednaka kao prošle godine (14% u *E. coli*, 35% u *K. pneumoniae*, 21% u *P. mirabilis*), a rezistencija na cefalosporine treće generacije u *E. coli* iznosi 4 - 6%, u *P. mirabilis* 15% - 18% te u *K. pneumoniae* 18% do 36%. Rezistencija enterobakterija na karbapeneme se u Hrvatskoj još uvijek ne očituje u nacionalnim stopama već se ovi izolati javljaju uglavnom sporadično i s obzirom da se šalju u Referentni centar za praćenje rezistencije detaljniji podaci o njihovom kretanju u Hrvatskoj bit će iznešeni u zasebnom poglavlju ove publikacije.

Najveći problem rezistentnih bakterija u Hrvatskoj predstavljaju multiplorezistentni nonfermentori *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Dok je rezistencija *P. aeruginosa* na karbapeneme u Hrvatskoj u podjednakim stopama prisutna već dugi niz godina rezistencija na karbapeneme kod *A. baumannii* naglo se

proširila od 2008.g. diljem Hrvatske. Neosjetljivost na karbapeneme u 2012.g. u *P. aeruginosa* iznosi 16%, a u *A. baumannii* 73%. Rezistencija ovih patogena na kolistin se zasad javlja iznimno rijetko.

Salmonele pokazuju visoke stope osjetljivosti na sve antibiotike osim ampicilina, na koji rezistencija i ove godine iznosi 10%. Godišnje oscilacije na razini pojedinih centara obično su odraz epidemijskog pojavljivanja ovog uzročnika. Osjetljivost salmonella na ciprofloksacin na nacionalnoj razini je još uvijek 100%, ali rezistencija na nalidiksičnu kiselinu, koja je pokazatelj mutacija odgovornih za nisku razinu rezistencije na kinolone, je 2%. Početna rezistencija na kinolone ne ometa učinkovitost ciprofloksacina u liječenju gastrointestinalnih infekcija, no može kompromitirati uspjeh liječenja ekstraintestinalnih infekcija. Kod invazivnih izolata treba, stoga, uvijek određivati MIK za ciprofloksacin i za invazivne isolate granična vrijednost osjetljivosti je $\leq 0.016\text{mg/L}$.

Tijekom 2012.g. prikupljeno je 24 izolata šigela. Uobičajeno rezistencija je bila visoka na ampicilin (67%) i ko-trimoksazol (79%). Rezistencija nije zabilježena na ko-amoksiklav i cefalosporine III. generacije, a na kinolone je iznosila 13%.

Među gram-negativnim anaerobima zabilježena je visoka rezistencija na penicilin (86%) i klindamicin (24%). Rezistencija na metronidazol je iznosila 10%. Među gram-pozitivnim anaerobima izražena je rezistencija na metronidazol (52%) dok je rezistencija na klindamicin i penicilin iznosila 12%.

DISCUSSION

Although most commonly viral in origin, sorethroat is a frequent indication for prescribing antibiotics in primary care. Penicillin is a first choice therapy for infections caused by group A streptococcus (GAS) because of its narrow spectrum of activity, high efficacy and absence of penicillin resistance in beta-hemolytic streptococci. Macrolides are drugs of choice in patients with penicillin hypersensitivity. In 2012 resistance to macrolides (9%) is somewhat higher than the last year but still in the range of the rates recorded in the past few years (13% in 2008, 9% in 2009, 8% in 2010, 7% in 2011). The same as the last year clindamycin resistance was constitutive in 3% and inducible in 1% of isolates. In Croatia it is agreed that in streptococci inducible clindamycin resistance is routinely reported as sensitivity to clindamycin with a note that prolonged therapy can lead to resistance.

Apart from sorethroat other upper respiratory tract infection are frequently unjustly treated with antibiotics. In addition, nasopharyngeal swabs are still frequently used in Croatia to guide antimicrobial treatment of upper respiratory tract infections. The majority of pneumococcal and *Haemophilus influenzae* isolates presented in this chapter originate from nasopharyngeal swabs and are therefore of a questionable clinical significance. However, due to the large number of isolates these data provide a reliable insight in resistance among bacteria colonizing upper respiratory tract. Resistance rates in invasive clinically significant pneumococcal isolates are described in another chapter of this publication. Due to the high efficacy against pneumococci and *H. influenzae* amoxicillin is suggested to be a first line therapy in the treatment of acute otitis media in the majority of European guidelines. Amoxicillin resistance in *H. influenzae* is identical as the last year rate (13%) and a slight increase in amoxicillin resistance observed last two years (9% in 2006, 11% in 2007, 8% in 2008, 10% in 2009, 11% in 2010, 13% in 2011 and 2012) can be attributed to the use of more sensitive EUCAST standard since 2011. Resistance to beta-lactam antibiotics in pneumococci in most cases can be measured only by determining minimal inhibitory concentration (MICs) and therefore is not easily performed in routine testing and not justified for nasopharyngeal isolates that are of questionable clinical significance. Less expensive disk diffusion method can determine full susceptibility to penicillin and other antipneumococcal beta-lactams (amoxicillin, piperacillin, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxon, cefpodoxim, carbapenems). For penicillin non susceptible (PNS) pneumococci only MICs for specific beta-lactams can predict sensitivity or resistance to the agent tested. In the period of surveillance penicillin MICs were determined for all the PNS pneumococcal isolates and high level penicillin resistance was found to be 2% and low level resistance 28%. This means that penicillin can still be recommended in the therapy of pneumococcal pneumonia but not meningitis. Penicillin dosing should be adjusted according to the penicillin MIC values which is well described by EUCAST. As the low level penicillin resistance is quite high oral penicillin can not be recommended in the empirical treatment of acute otitis media in Croatia. In the otitis treatment amoxicillin has pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters superior to penicillin and according to the previous studies sensitivity of pneumococci to amoxicillin was high. When switching to EUCAST standards breakpoint concentrations for amoxicillin got lower. To what extent will this influence amoxicillin resistance rates in pneumococci in Croatia is not yet clear as

the standardization of a reliable disk diffusion method for testing amoxicillin susceptibility in PNS pneumococci is still in progress. After sudden increase in macrolide resistance in 2008 (40%), resistance to these antibiotics did not change significantly and in 2012 it is 37%. This high resistance rate restricts empirical use of macrolides to the treatment of pneumonia highly suspected to be caused by atypical pathogens. Resistance to co-trimoxazole is decreasing further (43% in 2010, 35% in 2011 and 29% in 2012) and quinolone resistance is still recorded in sporadic isolates only.

Staphylococcus aureus is one of the most frequent hospital acquired pathogens. A decreasing trend in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) rates (25% in 2007, 26% in 2008, 21% in 2009, 16% in 2010, 14% in 2011) was continued in 2012 with an MRSA rate of 13%. Methicillin sensitive staphylococci (MSSA) are highly sensitive to all antibiotics but penicillin. For decades resistance of staphylococci to penicillin is high and testing for penicillin is not included in national surveillance but routine testing for individual patients is recommended as in sensitive isolates penicillin is still the most effective agent. Among MRSA isolates a further decrease in gentamicin resistance was recorded (91% in 2006, 81% in 2009, 77% in 2010, 69% in 2011, 64% in 2012) which may be an indicator of the increasing incidence of community acquired MRSA. Resistance to co-trimoxazole (13%) is increasing. Resistance to vancomycin in staphylococci has not yet been recorded and vancomycin MIC range is similar as the last year with high prevalence of isolates with vancomycin MIC of 2.0 mg/L (21%).

Sensitivity of enterococci is similar as reported previously and vancomycin resistant *E. faecium* (VRE) strains continue to be rarely reported.

The problem of antibiotic resistance in gram-negative bacteria in the past decade exceeds the problem of resistance in gram-positive bacteria as scarce novel antibiotics are mostly targeting gram-positive organisms. Resistance rates did not change significantly as compared with the previous year. Resistance to co-trimoxazole is still high (24% in *E. coli*, 41% in *K. pneumoniae*, 38% in *P. mirabilis*) and nitrofurantoin resistance in *E. coli*, the major pathogen in uncomplicated urinary tract infections in women, is still low (3%). Quinolone resistance is similar to the last year rates (14% in *E. coli*, 35% in *K. pneumoniae*, 21% in *P. mirabilis*) and 3rd generation cephalosporin resistance varies from 4% to 6% in *E. coli*, 15% to 18% in *P. mirabilis* and 18% to 36% in *K. pneumoniae*. Carbapenem resistance in enterobacteriaceae in Croatia is still not visible as a percentage of all isolates because these isolates appear sporadically. As these isolates are sent to the Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance for retesting, more detailed analysis of their incidence will be discussed in a separate chapter of this publication.

Multiply resistant nonfermentative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* present the major problem in Croatia. While carbapenem resistance is present and stable in *P. aeruginosa* for many years, in *A. baumannii* carbapenem resistance rapidly spread throughout Croatia starting from 2008. Nonsusceptibility to carbapenems in 2012 is 16% in *P. aeruginosa* and 73% in *A. baumannii*. Colistin resistance in these isolates is very rare.

Salmonellae demonstrate high rates of sensitivity to all antibiotics but ampicillin. The resistance to ampicillin is 10% again this year. Yearly variations in ampicillin resistance at the level of local centers are due to the epidemic occurrence of these strains. Sensitivity to ciprofloxacin at the national level is still 100% but resistance to nalidixic acid is 2%. Resistance to nalidixic acid is an indicator of the first step mutations leading to the low level quinolone resistance that is not clinically important in case of gastrointestinal infection but may compromise treatment of extraintestinal infections. In invasive isolates ciprofloxacin MIC should be determined and only isolates with MIC \leq 0.016mg/L should be considered sensitive.

During 2012 only 24 shigella isolates were reported. As recorded previously, resistance rates were high for ampicillin (67%) and co-trimoxazole (79%). Resistance to co-amoxiclav and 3rd generation cephalosporins was not detected and quinolone resistance was 13%.

Among gram-negative anaerobic bacteria high resistance rates for penicillin (86%) and clindamycin (24%) were recorded. Resistance to metronidazole was 10%. Among gram-positive anaerobic bacteria resistance to metronidazole was high (52%), and resistance to both clindamycin and penicillin was 12%.

Legenda za tablice / Legend to tables:

Šifra/ code	USTANOVE /CENTERS
BJ ZZJZ	<i>ZZJZ Bjelovarsko-bilogorske županije, Bjelovar</i>
ČK ZZJZ	<i>ZZJZ Međimurske županije, Čakovec</i>
DU ZZJZ	<i>ZZJZ Dubrovačko-neretvanske županije, Dubrovnik</i>
GS ZZJZ	<i>ZZJZ Ličko-senjske županije, Gospić</i>
IG ZZJZ	<i>ZZJZ Zagrebačke županije Ivanić Grad</i>
KA OB	<i>Opća bolnica Karlovac, Karlovačka županija</i>
KA ZZJZ	<i>ZZJZ Karlovačke županije, Karlovac</i>
KC ZZJZ	<i>ZZJZ Koprivničko-križevačke županije, Koprivnica</i>
KL BPB	<i>Bolnica za plućne bolesti i TBC, Klenovnik</i>
KR ZZJZ*	<i>ZZJZ Krapinsko-zagorske županije, Krapina</i>
KT KZKB	<i>Klinika za kardiovaskularne bolesti «Magdalena», Krapinske Toplice</i>
NG OB	<i>Opća bolnica Nova Gradiška, Brodsko-posavska županija</i>
OG OB	<i>Opća bolnica Ogulin, Karlovačka županija</i>
OS ZZJZ	<i>ZZJZ Osječko-baranjske županije, Osijek</i>
PU ZZJZ	<i>ZZJZ Istarske županije, Pula</i>
PŽ OŽB	<i>Opća županijska bolnica Požega, Požeško-slavonska županija</i>
PŽ ZZJZ	<i>ZZJZ Požeško-slavonske županije, Požega</i>
RI KBC	<i>Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka</i>
RI NZZJZ	<i>NZZJZ Primorsko-goranske županije, Rijeka</i>
SB ZZJZ	<i>ZZJZ Brodsko-posavske županije, Slavonski Brod</i>
SK ZZJZ	<i>ZZJZ Sisačko-moslavačke županije, Sisak</i>
ST KBC	<i>Klinički bolnički centar Split, Split</i>
ST NZZJZ	<i>NZZJZ Splitsko-dalmatinske županije, Split</i>
ŠI ZZJZ	<i>ZZJZ Šibensko-kninske županije, Šibenik</i>
VK OB	<i>Opća bolnica, Vinkovci</i>
VT ZZJZ	<i>ZZJZ Virovitičko-podravske županije, Virovitica</i>
VŽ ZZJZ	<i>ZZJZ Varaždinske županije, Varaždin</i>
ZD ZZJZ	<i>ZZJZ Zadarska županija, Zadar</i>
ZG KBC**	<i>Klinički bolnički centar «Zagreb», Zagreb</i>
ZG KBD	<i>Klinička bolnica «Dubrava», Zagreb</i>
ZG KBM***	<i>Klinička bolnica «Merkur», Zagreb</i>
ZG KBSM****	<i>Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb</i>
ZG KZT	<i>Klinika za traumatologiju, Zagreb</i>
ZG KIB	<i>Klinika za infektivne bolesti «Dr. F. Mihaljević», Zagreb</i>
ZG ZZJZ	<i>Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba, Zagreb</i>
ZG HZZJZ	<i>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb</i>
ZG KDB	<i>Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb</i>
ZG KBSD	<i>Klinička bolnica «Sveti Duh», Zagreb</i>
ZG LAB	<i>Labor centar, Poliklinika, Zagreb</i>

* uključuje podatke i za: Opću bolnicu Zabok

** uključuje podatke i za: Kliniku za plućne bolesti "Jordanovac", Zagreb

*** uključuje podatke i za: Sveučilišnu Kliniku za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb

**** uključuje podatke i za: Institut za tumore, Zagreb

ANTIBIOTICI / ANTIBIOTICS:

P	penicillin
AMP	ampicillin
AMC	amoxicillin + clavulanic acid
SAM	ampicillin + sulbactam
FOX	cefoxitin
CN	cefalexin (I. gen. cephalosporins)
CXM	cefuroxime (II. gen. cephalosporins)
CXM_{i.v.}	cefuroxime parenteral
CXM_{oral}	cefuroxime oral
CAZ	ceftazidime (III. gen. cephalosporins)
CRO	ceftriaxone (III. gen. cephalosporins)
CTB	ceftibuten (III. gen. cephalosporins)
CFM	cefixime (III. gen. cephalosporins)
CFEP	cefepime (IV. gen. cephalosporins)
PTZ	piperacillin/tazobactam
ERT	ertapenem
IMP	imipenem
MER	meropenem
E	erythromycin
AZM	azithromycin
CLR	clarythromycin
CC	clindamycin
TE	tetracycline
SXT	co-trimoxazole
NF	nitrofurantoin
VA	vancomycin
RIF	rifampicin
CIP	ciprofloxacin
NOR	norfloxacin
GM	gentamicin
NT	netilmicin
AN	amikacin
MUP	mupirocin
MTZ	metronidazole
MOX	moxifloxacin
LZD	linezolid
NA	nalidixic acid
COL	colistin
TGC	tigecycline

UK = ukupan broj izolata / *total number of isolates*

No = broj izolata / *number of isolates*

I% = % intermedijarnih izolata / *% of intermediate isolates*

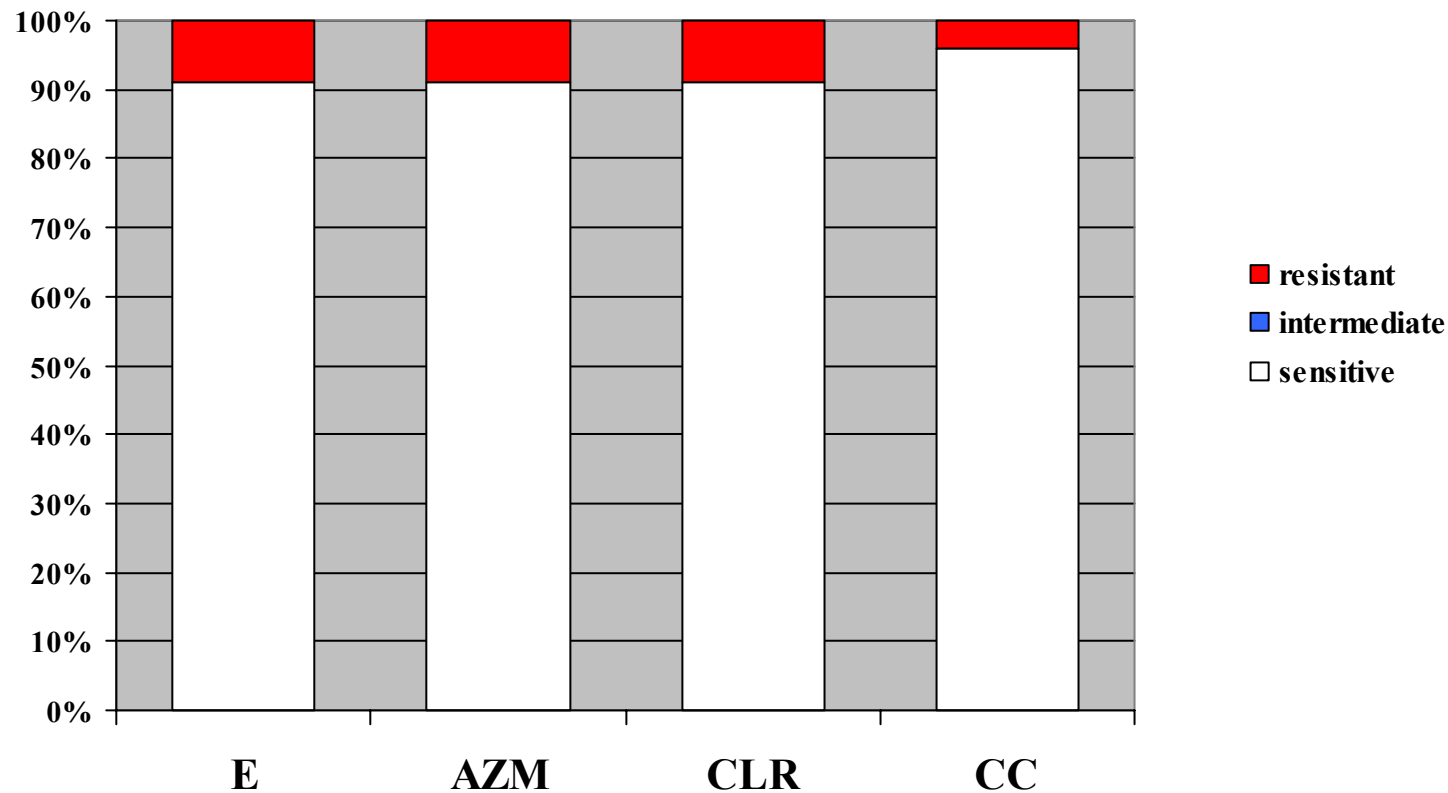
R% = % rezistentnih izolata / *% of resistant isolates*

Beta-hemolitički streptokok grupe A
Group A beta-hemolytic streptococcus

(1.01. - 31.12. 2012.)

- osjetljivost na antibiotike u RH

- sensitivity to antibiotics in Croatia



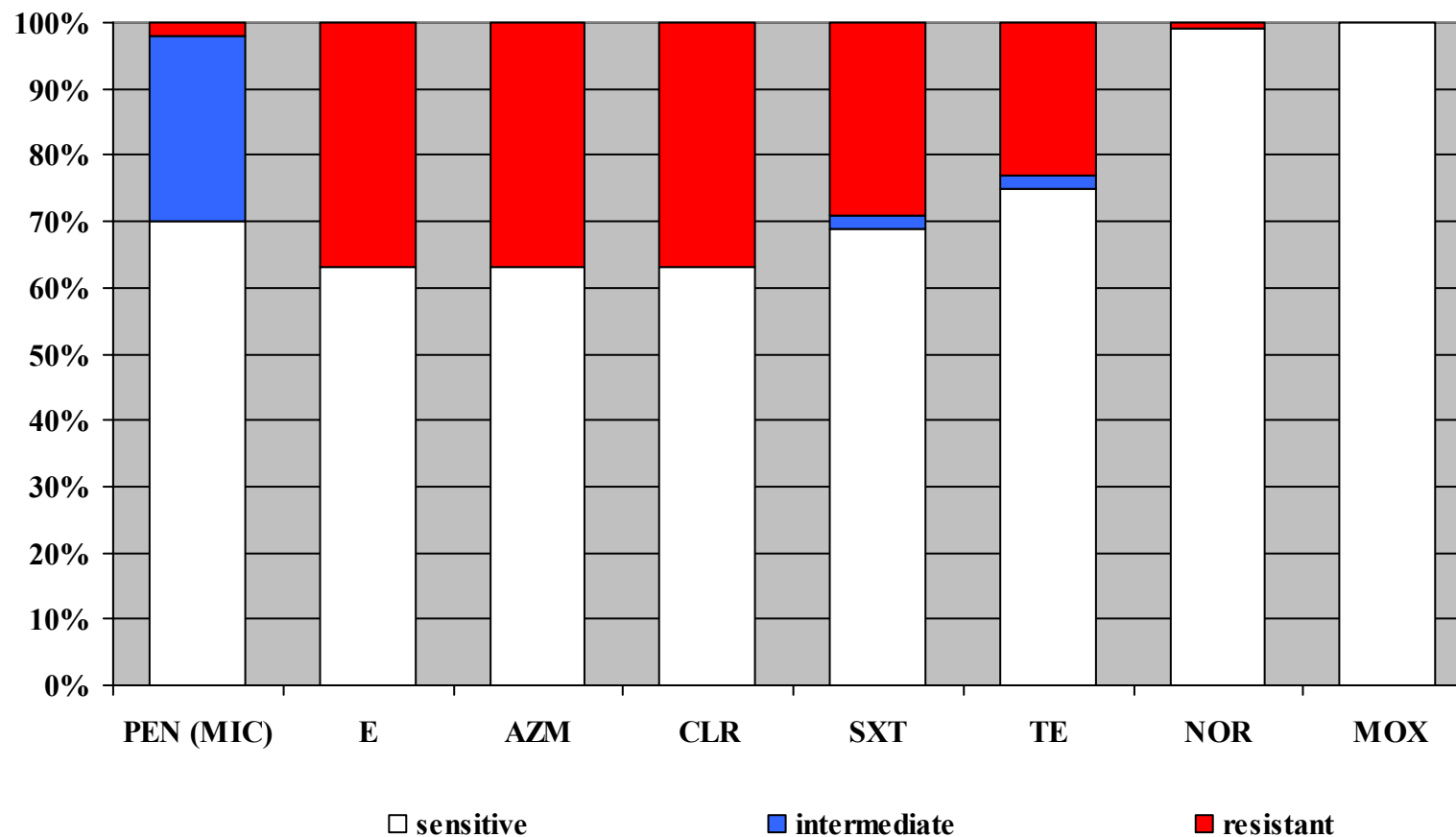
Beta-hemolitički streptokok grupe A Group A streptococcus

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2012.
 zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2012.
 summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Erythromycin	13 806	9 (0)	1 (0) - 21 (1)
Azithromycin	13 806	9 (0)	1 (0) - 21 (1)
Clarythromycin	13 806	9 (0)	1 (0) -21 (1)
Clindamycin	13 776	4 (0)	
constitutive		3	0 - 9
inducible		1	0 - 8

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Streptococcus pneumoniae (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



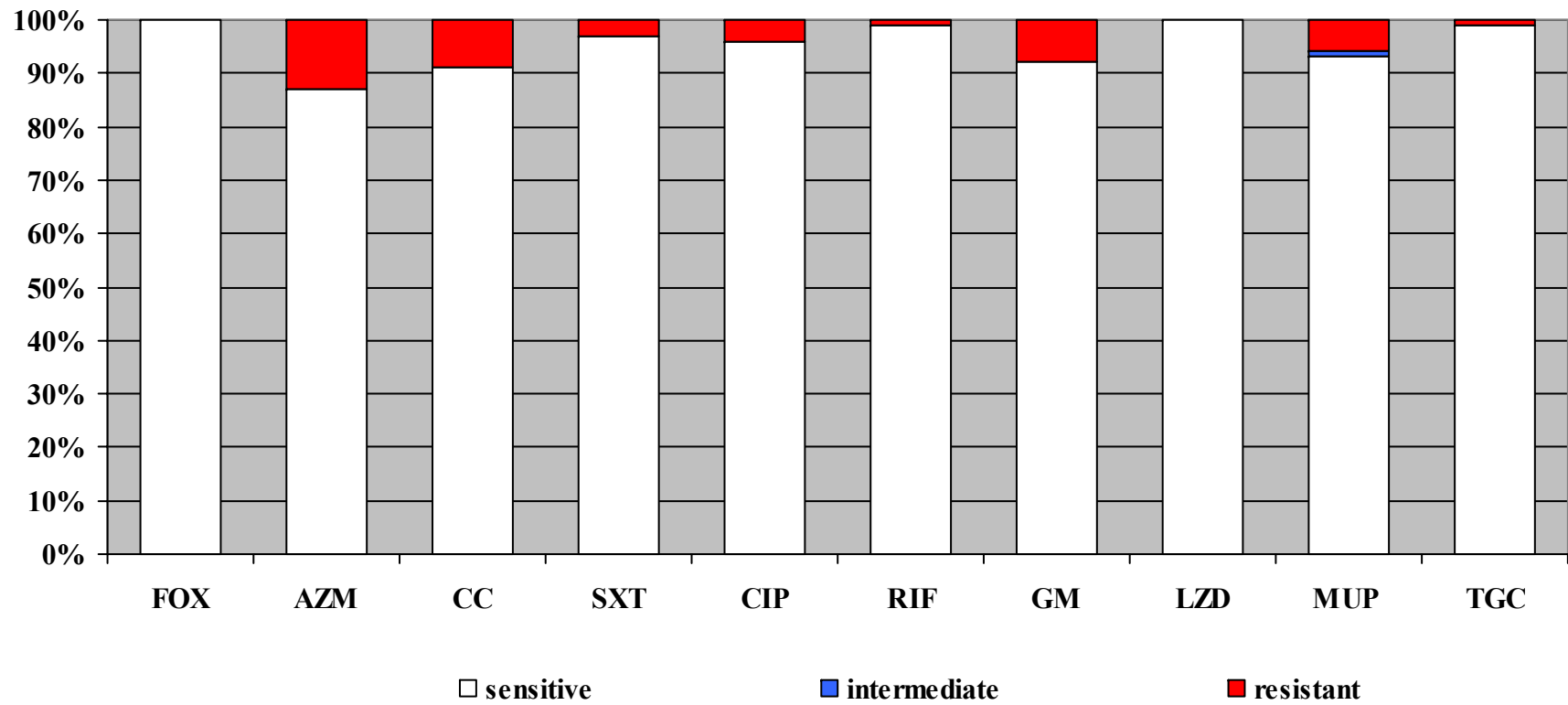
Streptococcus pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Penicillin	2 950		
visoko rez. / high		2	0 - 13
umjereno rez. / low		28	0 - 48
Erythromycin	3 143	37 (0)	12 (0) - 62 (2)
Azithromycin	3 143	37 (0)	12 (0) - 62 (2)
Clarythromycin	3 143	37 (0)	12 (0) - 62 (2)
Co-trimoxazole	3 135	29 (2)	3 (0) - 60 (19)
Tetracycline	2 836	23 (2)	0 (0) - 49 (0)
Norfloxacin	3 038	1 (0)	0 (0) - 10 (0)
Moxifloxacin	2 753	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Staphylococcus aureus MSSA (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



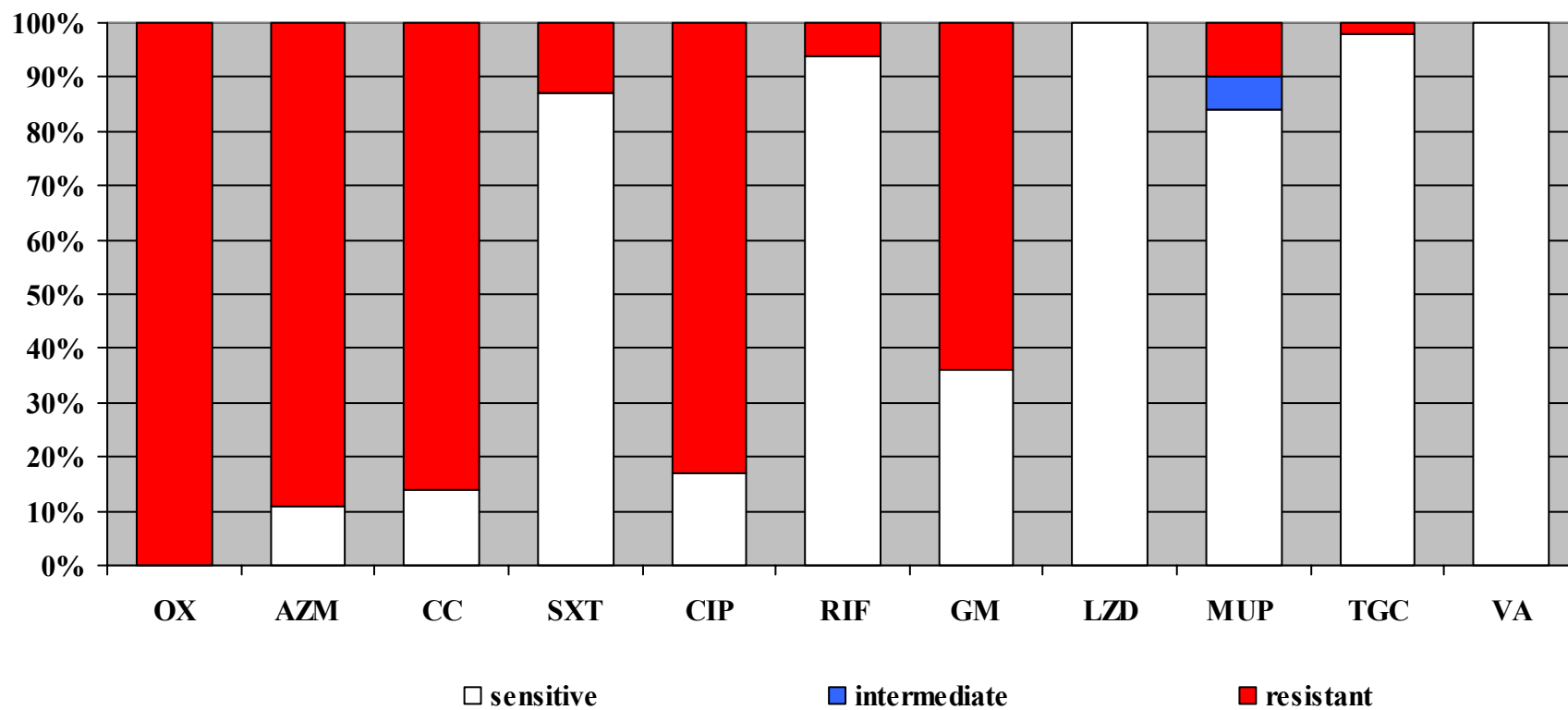
Staphylococcus aureus / MSSA

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Cefoxitin	4 722	0	0
Azithromycin	4 595	12 (0)	4 (0) - 27 (0)
Clindamycin	4 605	9 (0)	0 (0) - 19 (0)
Co-trimoxazole	4 617	3 (0)	0 (0) - 12 (0)
Ciprofloxacin	4 528	4 (0)	0 (0) - 12 (0)
Rifampicin	4 315	1 (0)	0 (0) - 5 (0)
Gentamicin	4 566	8 (0)	1 (0) - 17 (0)
Linezolid	4 426	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	4 058	6 (1)	0 (0) - 15 (0)
Tigecycline	3 642	1 (0)	0 (0) - 9 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Staphylococcus aureus MRSA (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Staphylococcus aureus / MRSA

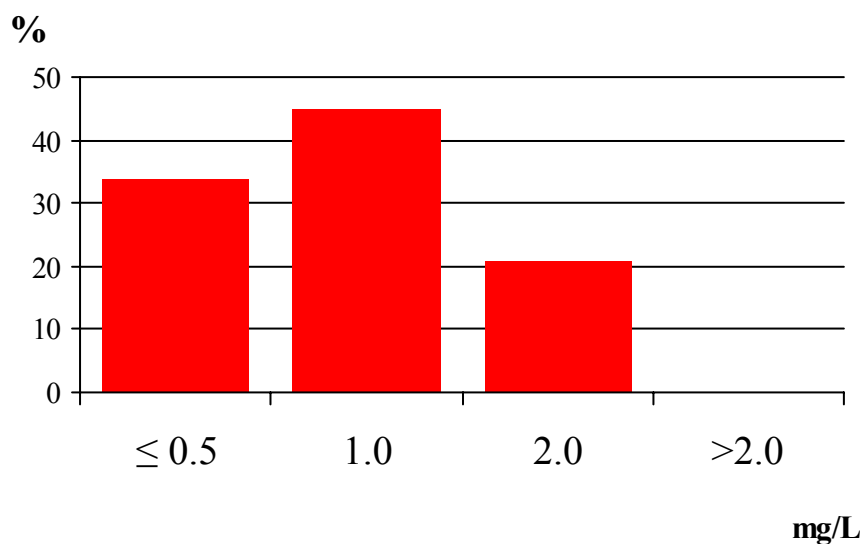
- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Cefoxitin	702	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Azithromycin	698	89 (0)	80 (0) - 100 (0)
Clindamycin	695	86 (0)	63 (0) - 100 (0)
Co-trimoxazole	702	13 (0)	0 (0) - 69 (0)
Ciprofloxacin	686	83 (0)	81 (0) - 97 (0)
Rifampicin	665	6 (0)	0 (0) - 28 (0)
Gentamicin	697	64 (0)	36 (0) - 92 (0)
Linezolid	691	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	580	10 (6)	0 (8) - 31 (0)
Tigecycline	582	2 (0)	0 (0) - 7 (0)
Vankomycin	570	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

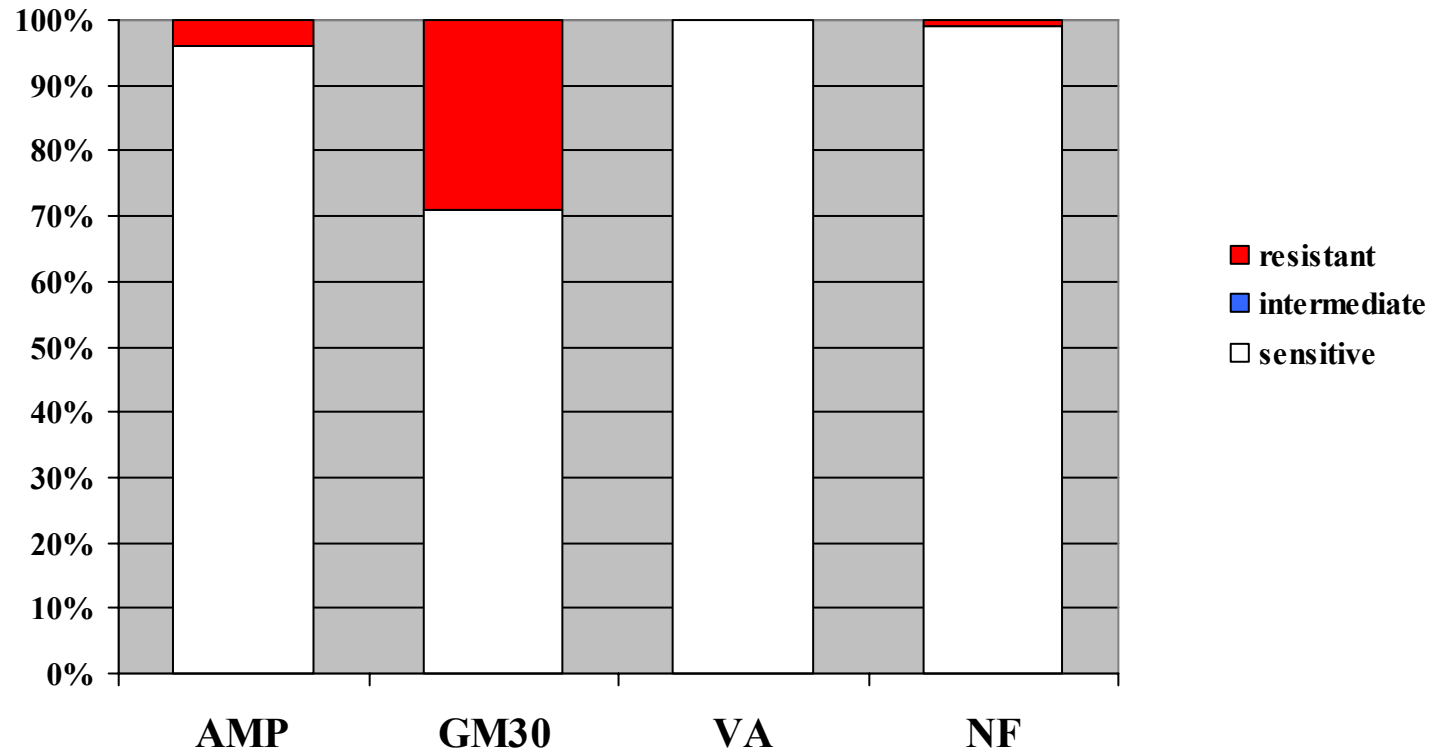
Staphylococcus aureus : MRSA

Distribucija MIK-ova vankomicina, (570 MRSA izolata), 1.10. – 31.12. 2012.
Vancomycin MIC distribution, (570 MRSA isolates), 1.10. – 31.12. 2012.



MIK = minimalna inhibitorna koncentracija
MIC = minimal inhibitory concentration

Enterococcus faecalis (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



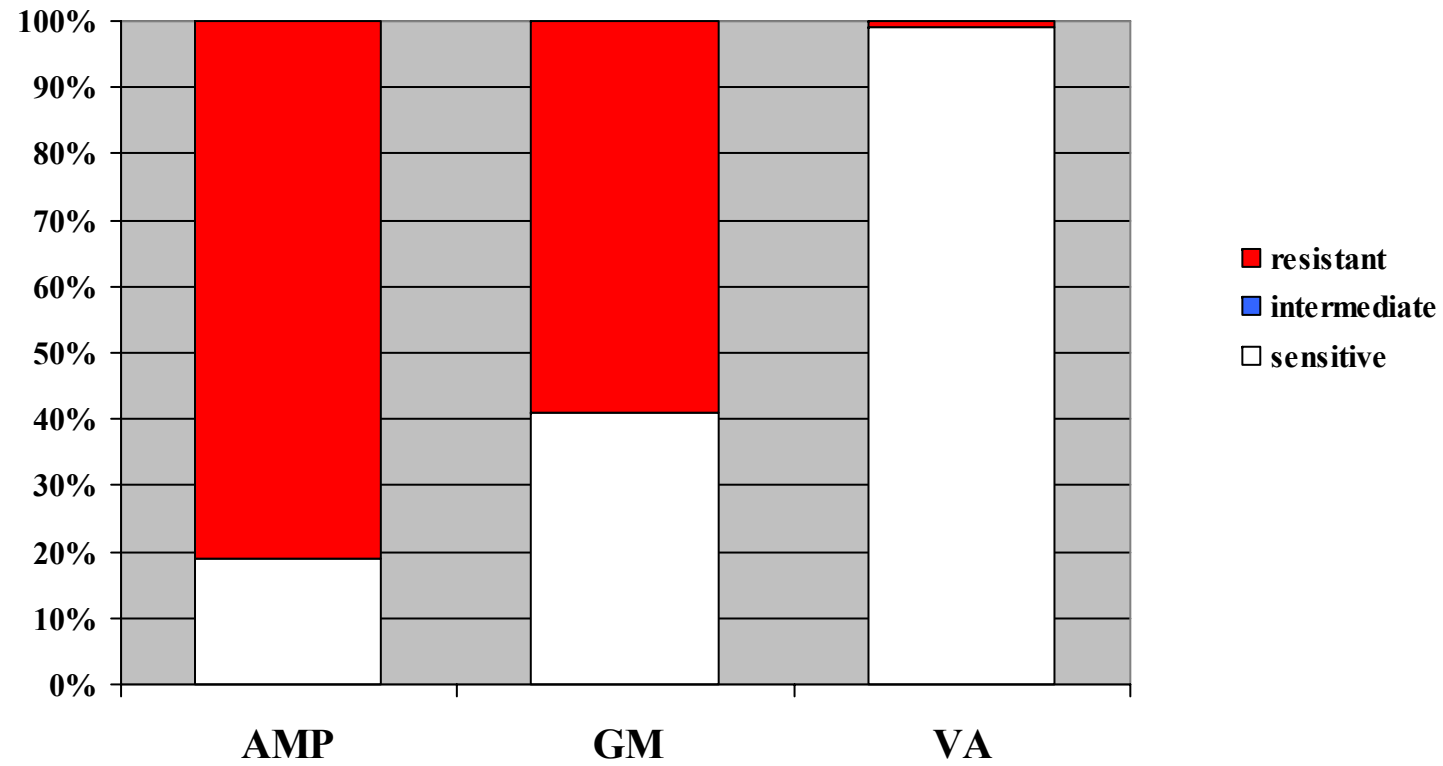
Enterococcus faecalis

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	6 082	4 (0)	0 (0) - 27 (0)
Gentamicin	5 475	29 (0)	6 (0) - 63 (0)
Vancomycin	5 721	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Nitrofurantoin	5 748	1 (0)	0(0) - 9 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Enterococcus faecium (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



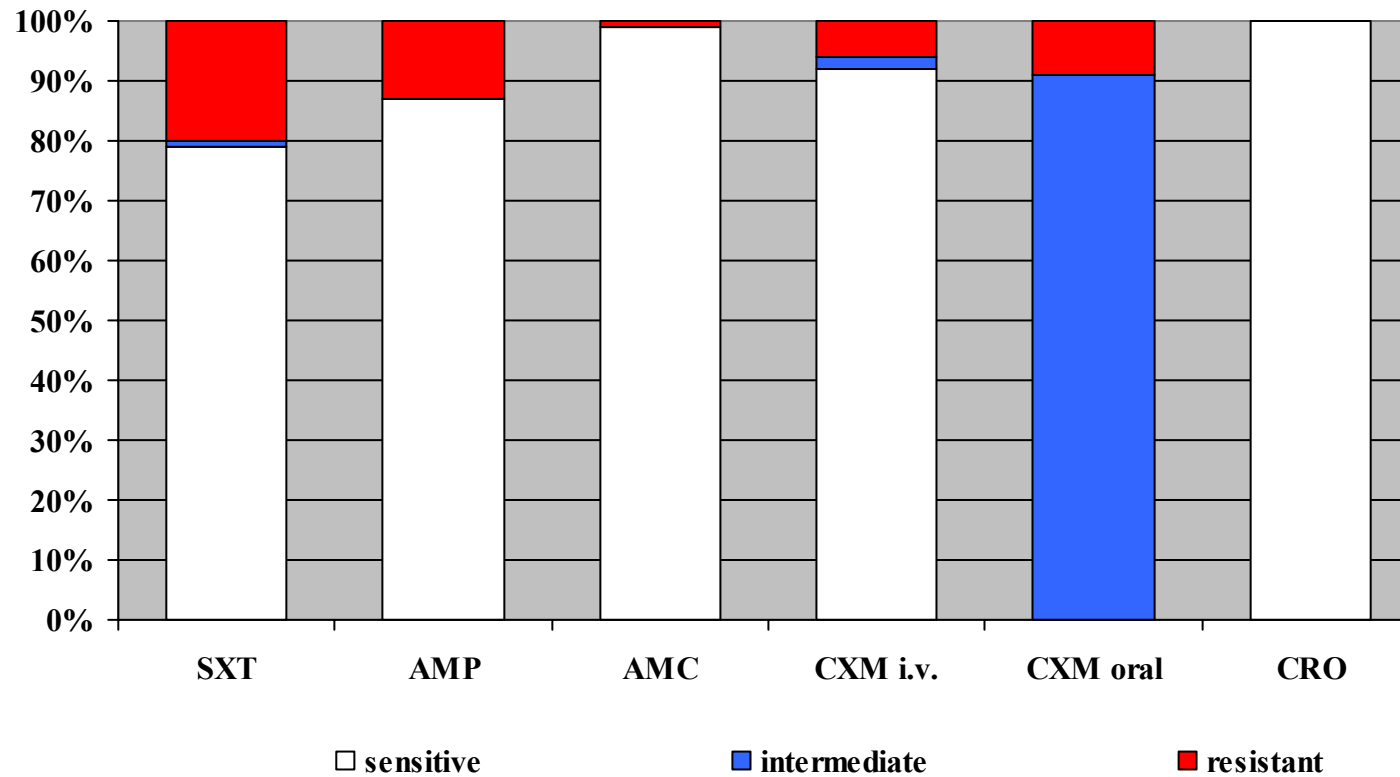
Enterococcus faecium

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	545	81 (0)	67 (0) - 100 (0)
Gentamicin	469	59 (0)	48 (0) - 75 (0)
Vancomycin	578	1 (0)	0 (0) - 3 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Haemophilus influenzae (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



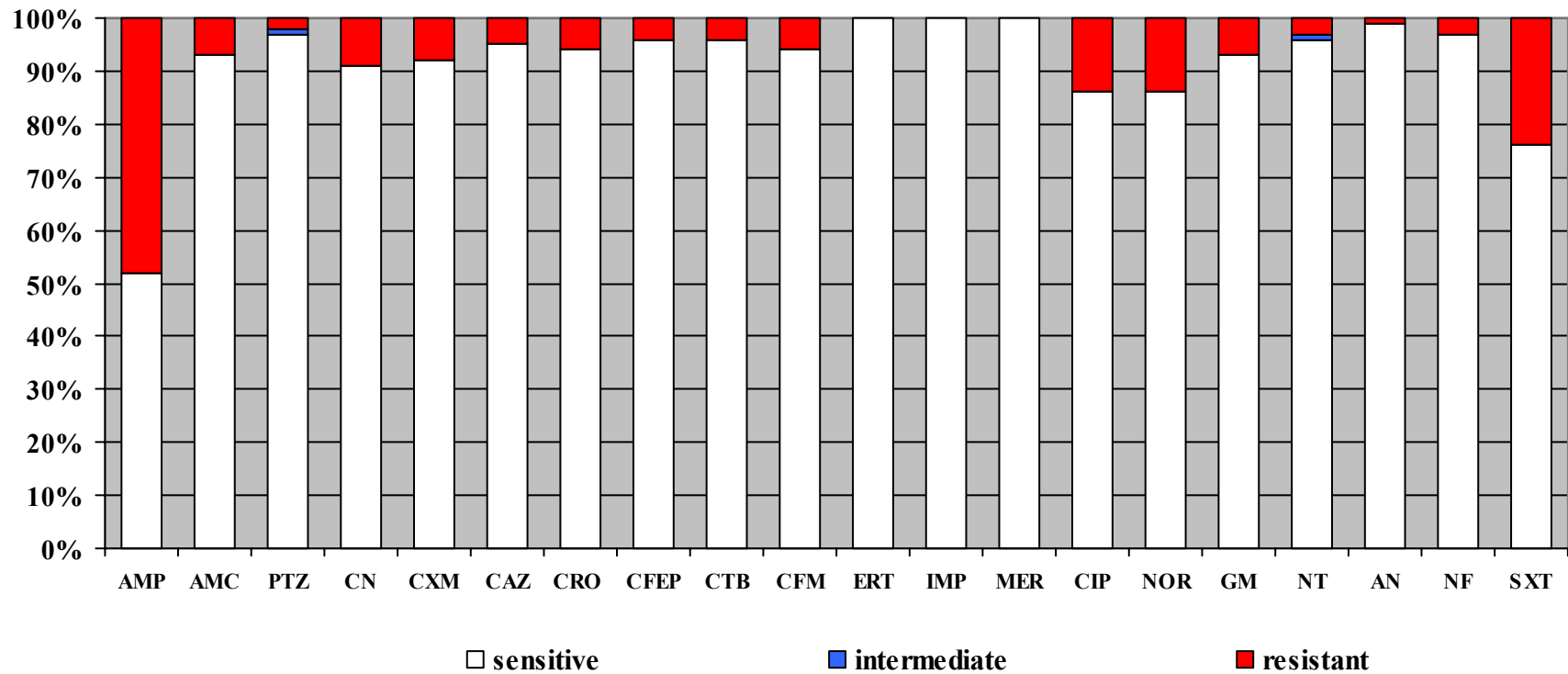
Haemophilus influenzae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Co-trimoxazole	1 847	20 (1)	0 (5) - 52 (0)
Ampicillin	1 849	13 (0)	0 (0) - 24(0)
Amoxicillin + clav. acid	1 847	1 (0)	0 (0) - 12 (0)
Cefuroxime i.v.	1 846	6 (2)	0 (0) - 24 (0)
Cefuroxime oral	1 846	9 (91)	0 (100) - 40 (60)
Ceftriaxone	1 721	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Escherichia coli (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
 - sensitivity to antibiotics in Croatia



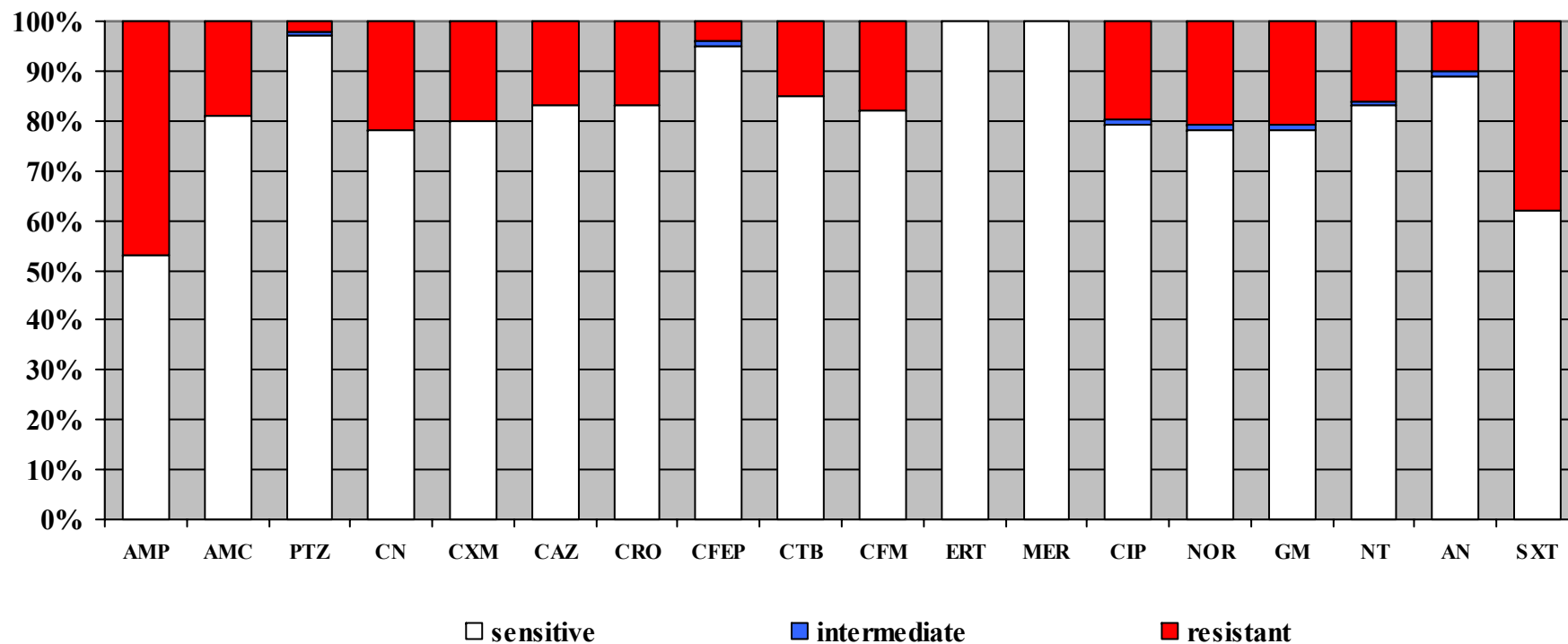
Escherichia coli

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	20 855	48 (0)	32 (0) - 65 (0)
Amoxicillin + clav. acid	20 858	7 (0)	2 (0) - 18 (0)
Piperacillin + tazobactam	19 199	2 (1)	0 (0) - 8 (4)
Cephalexin	18 667	9 (0)	3 (0) - 22 (0)
Cefuroxime	20 805	8 (0)	1 (0) - 16 (0)
Ceftazidime	19 304	5 (0)	1 (0) - 12 (0)
Ceftriaxone	19 319	6 (0)	1 (0) - 13 (0)
Cefepime	18 479	4 (0)	0 (0) - 10 (0)
Ceftibuten	18 653	4 (0)	0 (0) - 12 (0)
Cefixime	18 415	6 (0)	1 (0) - 15 (0)
Ertapenem	19 401	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Imipenem	19 797	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Meropenem	19 810	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ciprofloxacin	20 796	14 (0)	5 (0) - 34 (0)
Norfloxacin	20 272	14 (0)	5 (1) - 35 (0)
Gentamicin	20 848	6 (0)	2 (0) - 19 (2)
Netilmicin	18 477	3 (1)	0 (0) - 11 (1)
Amikacin	18 686	1 (0)	0 (0) - 4 (1)
Nitrofurantoin	20 122	3 (0)	0 (0) - 11 (3)
Co-trimoxazole	20 597	24 (0)	10 (0) - 45 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Proteus mirabilis (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



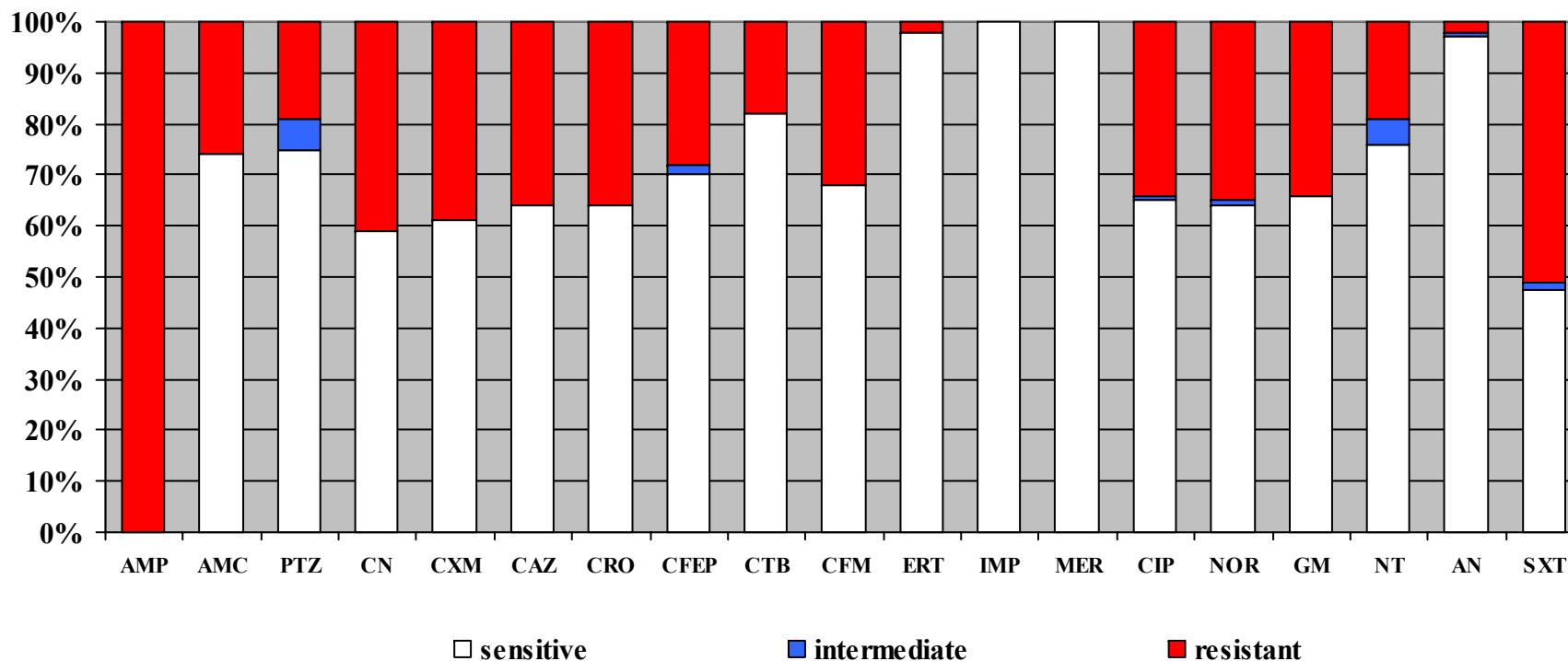
Proteus mirabilis

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	4 198	47 (0)	21 (0) - 74 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 193	19 (0)	0 (0) - 64 (0)
Piperacillin + tazobactam	3 714	2 (1)	0 (0) - 6 (6)
Cephalexin	3 601	22 (0)	3 (0) - 47 (0)
Cefuroxime	4 188	20 (0)	0 (0) - 65 (0)
Ceftazidime	3 756	17 (0)	0 (0) - 53 (8)
Ceftriaxone	3 757	17 (0)	0 (0) - 64 (0)
Cefepime	3 707	4 (1)	0 (0) - 19 (0)
Ceftibuten	3 580	15 (0)	0 (0) - 38 (0)
Cefixime	3 519	18 (0)	0 (0) - 75 (0)
Ertapenem	3 764	0 (0)	0 (0) - 4 (0)
Meropenem	3 860	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	4 165	20 (1)	2 (0) - 67 (2)
Norfloxacin	3 691	21 (1)	5 (0) - 77 (1)
Gentamicin	4 196	21 (1)	2 (2) - 50 (0)
Netilmicin	3 594	16 (1)	0 (0) - 44 (0)
Amikacin	3 689	10 (1)	0 (0) - 34 (1)
Co-trimoxazole	4 081	38 (0)	16 (0) - 84 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Klebsiella pneumoniae (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



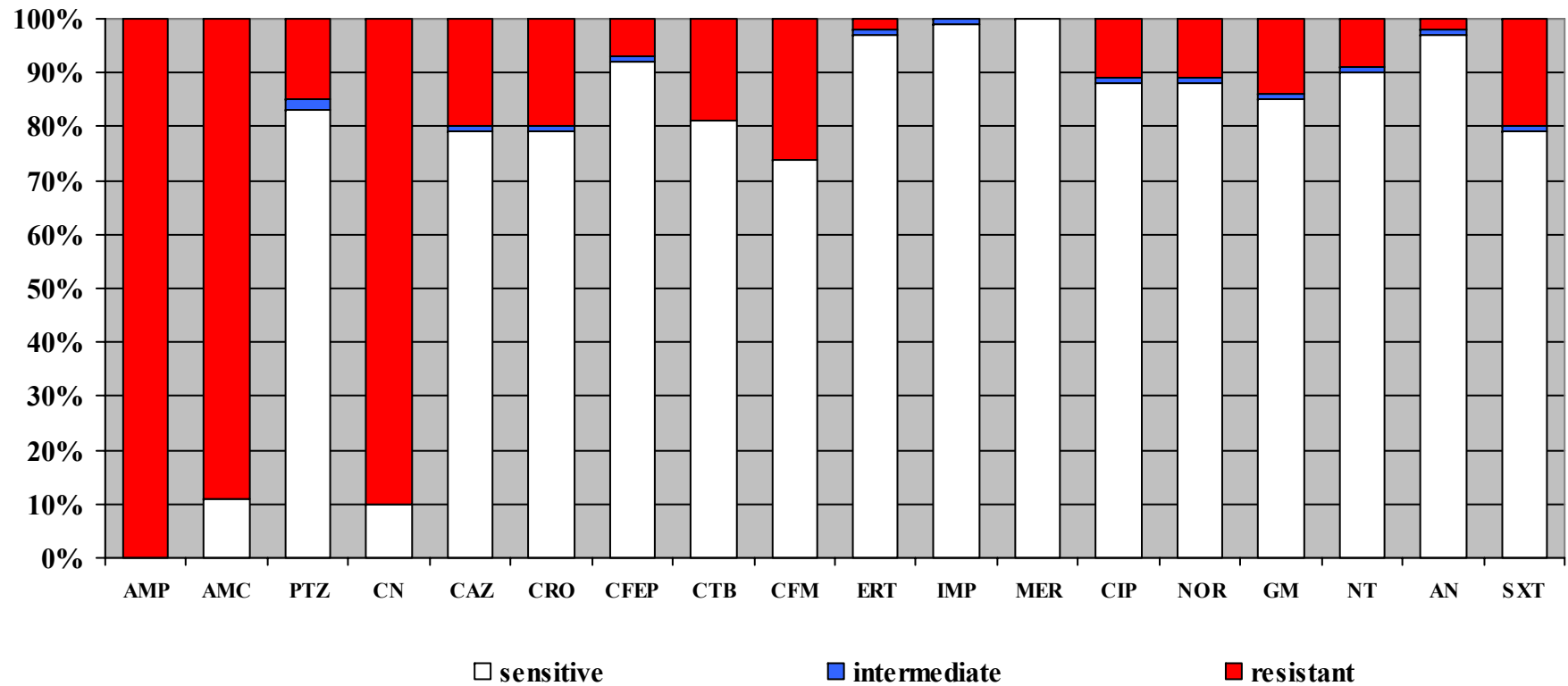
Klebsiella pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2011.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2011.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	5 239	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	5 242	26 (0)	10 (0) - 52 (0)
Piperacillin + tazobactam	5 111	19 (6)	1 (0) - 40 (2)
Cephalexin	4 368	41 (0)	16 (0) - 100 (0)
Cefuroxime	5 223	39 (0)	15 (0) - 61 (0)
Ceftazidime	5 164	36 (0)	2 (0) - 56 (0)
Ceftriaxone	5 164	36 (0)	0 (0) - 61 (0)
Cefepime	5 094	28 (2)	2 (0) - 53 (4)
Ceftibuten	4 361	18 (0)	2 (0) - 49 (0)
Cefixime	4 180	32 (0)	5 (0) - 70 (0)
Ertapenem	4 887	2 (0)	0 (0) - 13 (0)
Imipenem	5 088	0 (0)	0 (0) - 4 (0)
Meropenem	5 123	0 (0)	0 (0) - 4 (0)
Ciprofloxacin	5 176	34 (1)	10 (0) - 57 (0)
Norfloxacin	4 360	35 (1)	10 (0) - 65 (0)
Gentamicin	5 237	34 (0)	13 (0) - 57 (0)
Netilmicin	4 923	19 (5)	0 (0) - 44 (11)
Amikacin	5 073	2 (1)	0 (0) - 13 (0)
Co-trimoxazole	4 949	41 (1)	17 (0) - 54 (1)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.
(1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



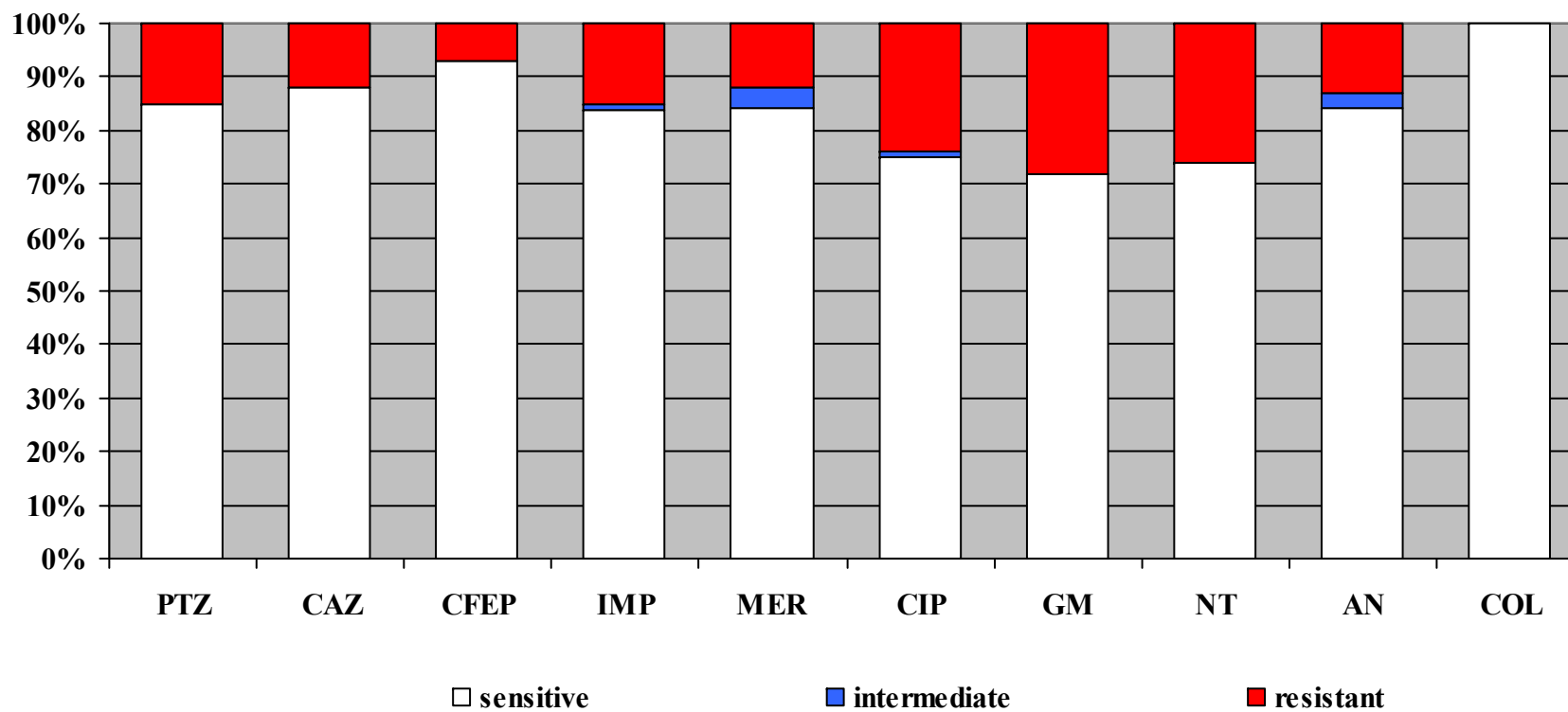
Enterobacter spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	3 044	100 (0)	90 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	3 044	89 (0)	67 (0) - 100 (0)
Piperacillin + tazobactam	2 967	15 (2)	0 (0) - 39 (0)
Cephalexin	2 563	90 (0)	69 (0) - 100 (0)
Ceftazidime	3 034	20 (1)	2 (4) - 34 (0)
Ceftriaxone	3 033	20 (1)	2 (0) - 34 (0)
Cefepime	2 984	7 (1)	0 (0) - 28 (0)
Ceftibuten	2 595	19 (0)	0 (0) - 33 (0)
Cefixime	2 385	26 (0)	10 (0) - 57 (0)
Ertapenem	2 925	2 (1)	0 (0) - 12 (2)
Imipenem	3 012	0 (1)	0 (0) - 2 (0)
Meropenem	3 019	0 (0)	0 (0) - 2 (2)
Ciprofloxacin	3 034	11 (2)	0 (4) - 26 (0)
Norfloxacin	2 548	11 (2)	0 (0) - 26 (0)
Gentamicin	3 040	14 (1)	2 (0) - 30 (2)
Netilmicin	2 983	9 (1)	0 (0) - 29 (3)
Amikacin	2 989	2 (1)	0 (0) - 9 (0)
Co-trimoxazole	2 834	20 (1)	5 (0) - 40 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Pseudomonas aeruginosa (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



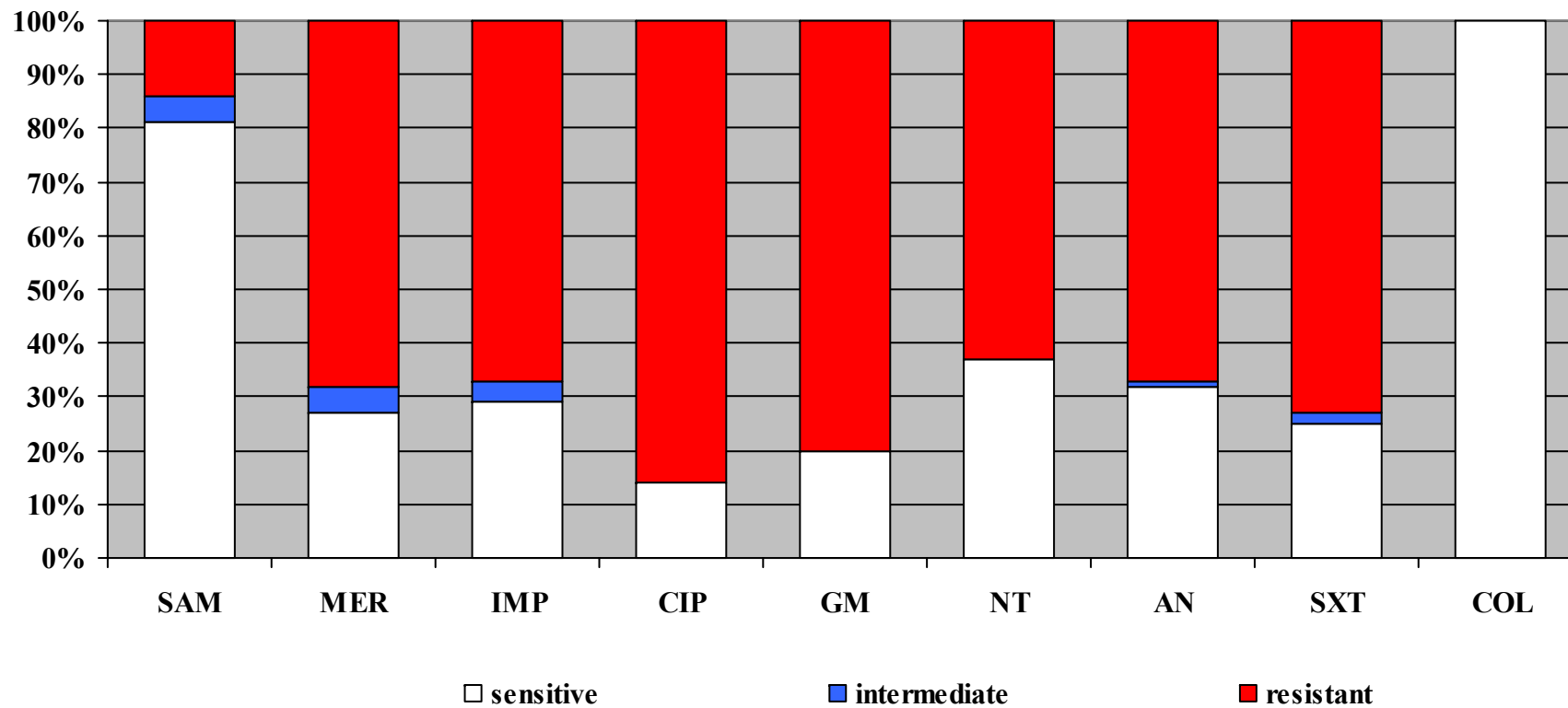
Pseudomonas aeruginosa

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2012.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2012.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Piperacilin + tazobaktam	4 216	15 (0)	0 (0) - 45 (0)
Ceftazidim	4 171	12 (0)	0 (0) - 40 (0)
Cefepim	4 223	7 (0)	0 (0) - 36 (0)
Imipenem	4 223	15 (1)	0(0) - 36 (4)
Meropenem	4 227	12 (4)	0 (0) - 40 (4)
Ciprofloxacin	4 228	24 (1)	10 (1) - 41 (2)
Gentamicin	4 239	28 (0)	7 (0) - 53 (0)
Netilmicin	4 116	26 (0)	0 (0) - 62 (0)
Amikacin	4 178	13 (3)	0 (0) - 37 (3)
Colistin	905	0 (0)	0 (0) - 1 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Acinetobacter baumannii (1.10. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



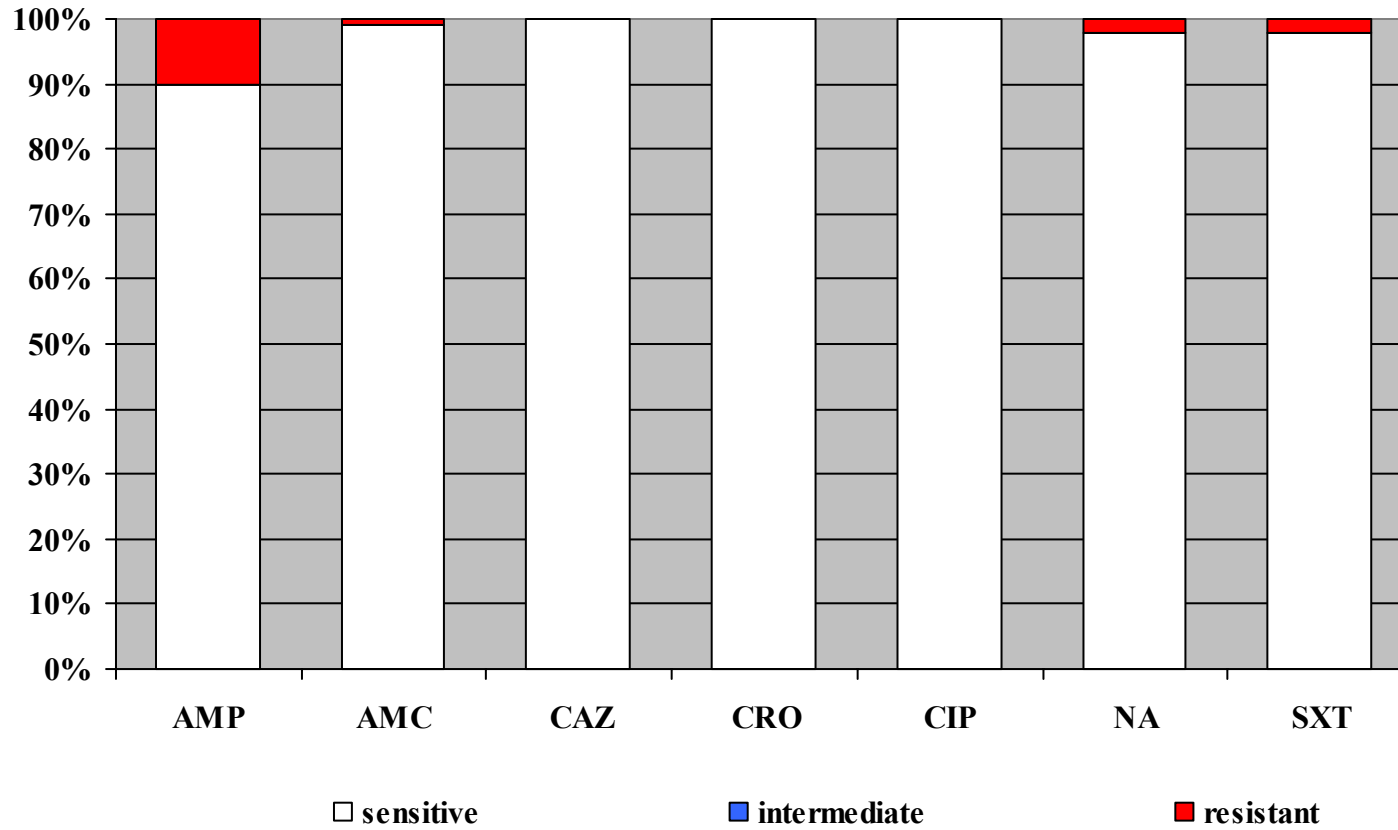
Acinetobacter baumannii

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2011.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2011.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin + sulbactam	1 187	14 (5)	0 (2) - 32 (0)
Meropenem	1 243	68 (5)	17 (41) - 100 (0)
Imipenem	1 243	67 (4)	10 (43) - 99 (0)
Ciprofloxacin	1 242	86 (0)	74 (0) - 100 (0)
Gentamicin	1 243	80 (0)	54 (0) - 100 (0)
Netilmicin	1 204	63 (0)	17 (0) - 100 (0)
Amikacin	1 238	67 (1)	17 (0) - 100 (0)
Co-trimaxazole	1 179	73 (2)	22 (0) - 97 (0)
Colistin	800	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

Salmonella spp. (1.01. - 31.12. 2012.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Salmonella spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01.- 31.12. 2011.
zbirni prikaz izolata iz 39 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2011.
summary results for the isolates from 39 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	2 863	10 (0)	3 (0) - 46 (0)
Amoxicillin + clav. acid	2 863	1 (0)	0 (0) - 6 (0)
Ceftazidim	2 859	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Ceftriaxone	2 860	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Ciprofloxacin	2 858	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Nalidixic acid	2 814	2 (0)	0 (0) - 7 (0)
Co-trimoxazole	2 862	2 (0)	0 (0) - 10 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

***Shigella* spp.** - rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01 - 31.12.2012.

<i>Shigella</i> spp.	AMP			AMC			CAZ			CRO			CIP			SXT		
	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %
<i>Shigella sonnei</i> *	23	0	65	23	0	0	23	0	0	23	0	0	23	0	9	23	0	78
<i>Shigella flexneri</i> *	1	0	100	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	100	1	0	100
UKUPNO* TOTAL	24	0	67	24	0	0	24	0	0	24	0	0	24	0	13	24	0	79

* podatak o postotku rezistencije nepouzdan zbog premalo izolata
 resistance rate data unreliable due to small number of isolate

Anaerobne bakterije - rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01 - 31.12.2012.

Anaerobes

	P			AMC			PTZ			ERT			MTZ			CC		
	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %
Gram pozitivni anaerobi osim C.difficile	258	0	12	256	0	1	257	0	1	170	0	2	254	0	52	257	0	12
Gram negativni anaerobi	400	1	86	407	2	8	396	3	4	256	0	2	399	0	10	393	0	24
UKUPNO TOTAL	658	0	57	663	2	5	653	2	3	426	0	2	653	0	26	650	0	19

**OSJETLJIVOST *M. TUBERCULOSIS*
U HRVATSKOJ U 2012. GODINI
SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS
IN CROATIA, 2012**

Prim. Vera Katalinić-Janković, dr. med.

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Služba za mikrobiologiju

Odjel za dijagnostiku tuberkuloze

Croatian National Institute of Public Health

Microbiology Service

Mycobacteriology Department

HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
CROATIAN NATIONAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH
Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb
Služba za mikrobiologiju
Odjel za dijagnostiku tuberkuloze
Microbiology Service
Mycobacteriology Department

Prim. dr. Vera Katalinić-Janković

Tel./ 01/4863 – 360

e-mail: v.katalinic-jankovic@hzjz.hr

Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj u 2012. godini

Trend pada incidencije tuberkuloze u Hrvatskoj nastavljen je i u 2012. godini i iznosila je 13/100 000 stanovnika. Dijagnostika se provodila u 14 TBC laboratorija organiziranih na tri razine. Za analizu podataka o izoliranim sojevima *M. tuberculosis* koristio se „Upitnik o radu TB laboratorija u 2012. godini“.

Ukupno je pregledano 43.974 kliničkih uzoraka na tuberkulozu. U 4,1% uzoraka kultivacijom su otkrivene mikobakterije, a raspon pozitivnosti među pojedinim laboratorijima se kretao od 0,8 do 12,6% pozitivnih uzoraka. Ukupno je izolirano 2.108 sojeva mikobakterija, što u odnosu na 2011. godinu predstavlja 10,0% manje izolata.

M. tuberculosis je i dalje dominantna mikobakterija s 1.807 (85,7%) izolata je na razini prethodnih godina. Nije se promijenio ni udio NTM među izoliranim mikobakterijama i iznosio je 14,0%. Tijekom 2012. godine iz kliničkih materijala humanog porijekla izoliran je 1 soj *M. bovis*, a *M. bovis* – BCG soj iz 6 uzoraka.

Osobe s izoliranim NTM se sustavno bilježe od 1982. godine, a kod višekratnih izolacija se utvrđuju mikrobiološki kriteriji za dokaz mikobakterioza. U odnosu na tuberkulozu, broj bolesnika s mikobakteriozom je malen, iako je apsolutni broj bolesnika u blagom porastu. Tako su 1995. godine registrirana samo 3 (0,07/100 000), u 2009. godini 22 (0,48/100 000), u 2010. 30 (0,68/100 000), u 2011. i 2012. godini 22 (0,48/100 000) bolesnika s zadovoljenim mikrobiološkim kriterijima za dijagnozu mikobakterioze.

Saprofita mikobakterija *M. goodii* bila je i u 2012. najzastupljenija. Identificirana je u 37,5% NTM izolata. Najčešće se radilo o kontaminaciji uzoraka, slučajnim nalazima i opetovanim pseudoinfekcijama u više zdravstvenih ustanova. Među uvjetno patogenim NTM i dalje prevladavaju *M. xenopi* s 19,8% izolata, *M. fortuitum* s 10,9%, *M. avium* s 2,8 odnosno *M. intracellulare* s 5,8% izolata. *M. kansasii* je i dalje rijedak i otkriven je u samo 0,3% izolata. Prvi put je u Hrvatskoj iz kliničkog materijala izoliran *M. fluoroanthenivorans* identificiran u laboratoriju u Borstelu u Njemačkoj. Među bolesnicima koji su zadovoljili kriterije za mikobakterioze u 5 slučajeva uzročnik je bio *M. avium* i *M. xenopi*, *M. intracellulare* i *M. chelonae* u 4, a u 1 slučaju su uzročnici bili *M. abscessus*, *M. goodii*, *M. fortuitum* i *M. intermedium*.

Broj rezistentnih sojeva *M. tuberculosis*, a time i bolesnika s rezistentnom tuberkulozom je i dalje nizak. Od 1.807 izoliranih sojeva *M. tuberculosis* samo je 107 (5,9%) bilo rezistentno na prvu liniju antituberkulotika. Među rezistentnim sojevima 37,4% je bilo monorezistentno, dok je 57% izolata *M. tuberculosis* bilo rezistentno na 3 i više antituberkulotika iz prve linije. Radi se izolatima kod dugogodišnjih kroničnih bolesnika s rezistentnom tuberkulozom. Monorezistencija na izoniazid (H) je utvrđena kod 32,7% izoliranih sojeva, a monorezistencija na streptomycin (S) kod 4,7%. Ni tijekom 2012. godine nije zabilježena

monorezistencija na rifampicin (R) i etambutol (E). Ovi nalazi monorezistencije ukazuju da je u Hrvatskoj rezistencija na H i dalje mogući prekursor multirezistencije i zahtjeva ozbiljan pristup u liječenju monorezistentnih bolesnika.

Rezistencija na antituberkulotike kod *M. tuberculosis* nastaje spontaninim mutacijama u specifičnim regijama određenih gena. Oko 96% sojeva rezistentnih na R imaju mutaciju u regiji gena *rpoB* dugačkoj 81 pb, a rezistencija na H povezana je s brojnim mutacijama koje pogađaju jedan ili više gena od kojih su najznačajniji *katG* i *inhA*. Na Odjelu za dijagnostiku tuberkuloze za određivanje mutacija u genima *rpoB*, *katG* i *inhA* koriste se komercijalni test Genotype MTBDR*plus* (Hain Lifescience) i in-house metoda višestrukog PCR uz korištenje specifičnih početnica koje su načinjene tako da otkrivaju postojanje mutacija u genima *katG* (Ser315Thr) i *inhA* (*inhA*^{C-15T}).

Navedenim metodama bilo je moguće odrediti molekularnu osnovu rezistencije na R kod svih sojeva izoliranih u bolesnika s multirezistentnom tuberkulozom u 2012. godini. U istih bolesnika rezistencija na H određena u 42,9% sojeva; u svih sojeva je dokazana mutacija u genu *katG*, čest prekursor multirezistencije. Otkrivanje te mutacije u monorezistentnih sojeva predstavlja upozorenje o mogućem razvoju daljnje rezistencije kao i multirezistencije. U 2012. godini izolirano je i 8 monorezistentnih sojeva, a u 62,5% tih sojeva bilo je moguće odrediti molekularnu osnovu rezistencije na H. Izolirana su i ukupno 3 polirezistentna soja čiji je profil rezistencije uključivao rezistenciju na H; u svih je dokazana mutacija u genu *katG*. Kako za ukupno 7 (38,9%) sojeva rezistentnih na H (neovisno o profilu rezistencije) nije bilo moguće odrediti molekularnu osnovu rezistencije, još uvijek nije moguće u potpunosti zamijeniti fenotipsko ispitivanje osjetljivosti na ATL molekularnim testovima.

Mycobacteria isolated in Croatia in 2012

TB incidence hit an all time low in Croatia in 2012 with a rate of 13/100 000 inhabitants. The number of TB laboratories did not change, though, and the diagnostic was divided between 14 labs on three levels. To analyze data on isolated strains, a questionnaire on the work of TB laboratories in 2012 was used.

A total of 43,974 clinical samples were analyzed for tuberculosis. In 4.1% of samples, cultivation detected mycobacteria. A total of 2.108 mycobacterial strains were isolated, which was 10% less than in 2011.

M. tuberculosis remained the predominant mycobacterium with 2,000 (85.0%) isolates, though on a lower scale than the previous year. The number of nontuberculous mycobacteria (NTM) decreased from 14.8% in 2011 to 14.0% in 2012. In 2012 there was 1 *M. bovis* strain, while six *M. bovis* BCG strain were isolated – (Table 1).

Mycobacterioses are not reported to the Epidemiology Service in Croatia. Lab data on cases with multiple NTM isolates have, still, been systematically documented since 1982. Though the number of mycobacterioses is relatively small, the absolute number of cases in the monitored period is continually on the rise or stabile. To illustrate, in 1995 only 3 (0.07/100 000) cases were registered; in 2009, 22 (0.48/100 000), in 2010, 30 (0.68/100 000); in 2011, 22 (0.48/100 000) cases fulfilling the microbiological criteria for mycobacteriosis were documented.

Saprophytic mycobacterium *M. goodnae* was most common in 2012. It was identified in 37.5% of NTM isolates. Most frequently, it was a case of sample contamination, accidental finding, but also pseudoinfection in several health facilities. Among the potentially pathogenic NTMs, Croatia is still predominated by *M. xenopi* with 19,8% % isolates, *M. fortuitum* with a share of 10.9%, *M. intracellulare* with 5,8%, *M. avium* with 2.8, while *M. kansasii* still remains rare in Croatia with 0.3% of isolates. For the first time from clinical

material was isolated *M. fluoroanthenvorans* and identified in the laboratory in Borstel, Germany. (Table 2). Among the patients who met the criteria for mycobacteriosis, in 5 cases the cause of disease were the *M. avium* and *M. xenopi*, *M. intracellulare* and *M. chelonae* in 4, and in one case the agents were *M. abscessus*, *M. gordonae*, *M. fortuitum* and *M. intermedium*.

The number of resistant *M. tuberculosis* strains and, by extension, cases of resistant TB has not demonstrated any significant increase. Of the 1,807 isolated *M. tuberculosis* strains, only 107 (5.9%) were resistant to the first line antituberculars. (Table 3). Among drug resistant strains 37.4% were monoresistant, while over 40% of *M. tuberculosis* isolates were resistant to 3 or more first-line antituberculars. Monoresistance to isoniazid (H) was established in 32.7% of isolated cases, monoresistance to streptomycin (S) in 4.7% isolated cases. In 2012, no monoresistance to rifampicin (R) and ethambutol (E) were documented (Table 4). These findings suggest that the mono-drug resistance to H is still possible precursor of multiresistance and requires a serious approach to the treatment of patients with monoresistant tuberculosis.

Resistance to antituberculars in *M. tuberculosis* is caused by spontaneous mutation in specific regions of certain genes. Some 96% of strains resistant to R have a mutation in the 81-pb-long region of the *rpoB* gene, while resistance to H is related to the numerous mutations affecting one or more genes, most significant being *katG* and *inhA*. At the TB Diagnostics Department of the Croatian National Institute of Public Health, which determines mutation in the *rpoB*, *katG* and *inhA* genes, commercial Genotype MTBDR_{plus} (Hain Lifescience) tests and an in-house multiplex PCR method are used, with specific primers designed for detecting mutation in genes *katG* (Ser315Thr) and *inhA* (*inhA*^{C-15T}). The molecular basis of the resistance to R using said methods was determinable in all 7 patients with multiresistant TB in 2012, while the resistance to H could be determined in 42.9% strains. All these strains had the mutation in *katG* gene, the mutation that often precedes further acquiring of resistance, especially multiresistance. In 2012 there were 8 strains with monoresistance to H isolated; in 62.5% of these strains, molecular basis of resistance to H was determined. All polyresistant strains, whose resistance profile included the resistance to H (a total of 3 strains) developed the mutation in *katG* gene (Table 5). Still, as for 7 (38.9%) of strains the molecular base of resistance to H could not be determined, phenotypic test of sensitivity to ATL can still not be substituted by molecular tests.

Tablica –Table 1.

Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj, 2002. –2012.

Mycobacteria strains isolated in Croatia, 2002-2012

Godina Year	Ukupno mikobakterija Total	M. tuberculosis		M. bovis		Netuberkulozne mikobakterije Nontuberculous mycobacteria	
		Broj No	%	M. bovis	BCG - soj	Broj No	%
2002	5450	5280	96,9	-	2	168	3,1
2003	4760	4516	94,8	-	1	243	5,1
2004	4170	3958	94,9	1	3	208	5,0
2005	4114	3904	94,9	-	-	210	5,1
2006	3959	3717	93,9	-	2	240	6,1
2007	3217	2920	90,8	1	4	292	9,1
2008	3665	3299	90,0	-	1	365	9,9
2009	3197	2763	86,4	-	-	434	13,6
2010	2712	2283	84,2	-	1	429	15,8
2011	2351	2000	85,0	-	4	347	14,8
2012	2108	1807	85,7	1	6	294	14,0

Tablica - Table 2.

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) izolirane u Hrvatskoj u 2012. godini
Nontuberculous mycobacteria (NTM) isolated in Croatia in 2012

	<i>Vrsta</i>	Broj	%
UVJETNO PATOGENE MIKOBAKTERIJE			
sporog rasta	<i>M. avium</i>	8	2,8
	<i>M. intracellulare</i>	17	5,8
	<i>M. kansasii</i>	1	0,3
	<i>M. xenopi</i>	58	19,8
	<i>M. intermedium</i>	7	2,4
	<i>M. szulgai/intermedium</i>	1	0,3
	<i>M. scrofulaceum</i>	1	0,3
brzog rasta	<i>M. fortuitum</i>	32	10,9
	<i>M. chelonae</i>	19	6,5
	<i>M. abscessus</i>	10	3,5
	<i>M. peregrinum</i>	3	1,0
	<i>M. mucogenicum</i>	2	0,5
	<i>M. celatum</i>	1	0,3
SAPROFITNE MIKOBAKTERIJE			
sporog rasta	<i>M. goodii</i>	110	37,5
	<i>M. terrae</i>	13	4,5
	<i>M. nonchromogenicum</i>	2	0,6
	<i>M. fluoroanthenvivorans</i>	1	0,3
brzog rasta	<i>M. flavescens</i>	1	0,3
	<i>M. vaccae</i>	2	0,6
	<i>M. thermoresistibile</i>	1	0,3
	<i>Mycobacterium sp.</i>	1	0,3
Ukupno		294	100

Tablica –Table 3.

Osjetljivost sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike u Hrvatskoj, 2012. g.
Drug Susceptibility Testing of M. tuberculosis strains in Croatia, 2012

Ustanova <i>Institution</i>	M. tuberculosis <i>strains</i>	Osjetljivi Sensitive	Rezistentni Resistant
ZJZ Čakovec	43	42	1
SB Klenovnik	559	492	67
OB Nova Gradiška	40	40	-
ZJZ Osijek	116	116	-
ZJZ Pula	56	56	-
ZJZ Rijeka	114	113	1
ZJZ Sl.Brod	60	60	-
KBC Split	69	69	-
ZJZ Split	40	40	-
ZJZ Šibenik	39	39	-
ZJZ Virovitica	9	9	-
ZJZ Zadar	68	68	-
KBC Zagreb	208	199	9
HZJZ	386	359	29
Ukupno	1807	1700	107

Tablica -Table 4.

Rezistentni sojevi *M. tuberculosis* u Hrvatskoj, 2012. godina
 Drug resistant *M. tuberculosis* strains isolated in Croatia in 2012

1 ATL	Broj sojeva (No.)
S (streptomycin)	5 (4,7%)
H (izoniazid)	35 (32,7%)
R (rifampicin)	-
Z (pirazinamid)	-
	40 (37,4%)
2 ATL	
S,H	5 (4,7%)
H,R	1 (0,9%)
	6 (5,6%)
3 ATL	
H,R,S	-
H,R,E	-
H,R,Z	-
S,R,Z	-
S,H,Z	8 (7,5%)
	8 (7,5%)
4 i 5 ATL	
S,H,R,E	1 (0,9%)
S,R,R,Z	8 (7,5%)
S,H,R,E,Z	44 (41,1%)
	53 (49,5%)
Ukupno - Total	107 (100,0%)

Legenda - Key: ATL – antituberkulozni lijekovi
 antituberculothic drugs

Tablica -Table 5.

Mutacije odgovorne za rezistenciju na rifampicin i izoniazid u 2012. godini
 Mutations responsible for rifampicin and isoniazid resistance in 2012

	Br. bolesnika - No of patients	<i>katG</i>	%	<i>inhA</i>	%	<i>WT</i>	%	<i>rpoB</i>	%
MDR	7	3	42,9	0	/	4	57,1	7	100
Monorezistentni- Monoresistant	8	1	12,5	4	50,0	3	37,5	/	/
Polirezistentni- Polyresistant	3	3	100	0	/	0	/	/	/
Ukupno - Total	13	7	38,9	4	22,2	7	38,9		

**PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U
INVAZIVNIH IZOLATA
*ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN
INVASIVE ISOLATES***

Silvija Šoprek, dr. med.

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb

Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravlja RH

University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb

Reference Centre for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry of Health

Važnost praćenja rezistencije u invazivnih izolata

Sustavno praćenje rezistencije na antibiotike na europskoj razini započelo je 1999.g. u okviru European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) projekta. Za prioritete u praćenju odabrano je u početku šest bakterijskih vrsta *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* i *E. coli*, a potom od 2005.g. dodano je i praćenje rezistencije u *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*. S obzirom na različitu praksu uzimanja uzoraka i interpretaciju nalaza u različitim zemljama odlučeno je da se u praćenju na europskoj razini u obzir uzimaju samo invazivni izolati (iz hemokultura i likvora). Interpretacija nalaza ovih bakterija u hemokulturi i likvoru je u svim laboratorijima jednaka i njihovo kliničko značenje je neupitno. S obzirom na već postojeću mrežu mikrobioloških laboratorija u okviru Odbora za praćenje rezistencije na antibiotike Hrvatska se spremno uključila u EARSS projekt od samog početka, a nakon prelaska EARSS projekta u EARS-Net program Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Prevention and Control", ECDC) hrvatski podaci su se prestali objavljivati s obzirom da Hrvatska nije bila članica Europske unije. Hrvatska je, međutim, nastavila pratiti rezistenciju u invazivnih izolata jer ovakvo ciljano praćenje pruža kvalitetnu informaciju o kliničkoj značajnosti rezistencije i omogućuje usporedbu s drugim europskim državama. Nedostatak praćenja rezistencije samo u invazivnih izolata je mali broj izolata u nekim centrima što onemogućuje analizu na razini pojedinih centara te činjenica da se prvi izolati s novim mehanizmima rezistencije ne moraju javiti u hemokulturi ili likvoru. Stoga se masovno praćenje rezistencije opisano u prvom poglavlju ove publikacije i ciljano praćenje invazivnih izolata dobro nadopunjuju i predstavljaju dobru kombinaciju za praćenje rezistencije u Hrvatskoj na nacionalnoj i lokalnoj razini.

Rezultati praćenja rezistencije u invazivnih izolata

U 2012.g. prikupljen je nešto manji broj izolata negoli prošle godine. Broj laboratorija i broj prikupljenih invazivnih izolata pojedinih vrsta prikazani su u Tablici 1.

Podaci o izolatima šalju se na formularu i obrađuju u Referentnom centru za praćenje rezistencije na antibiotike u Klinici za infektivne bolesti. Sa svrhom retestiranja izolata s rijetkim fenotipom i eventualne daljnje obrade invazivni izolati *S. pneumoniae*, *E. coli* i *K. pneumoniae* se šalju u Referentni centar za praćenje rezistencije, a izolati *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* i *P. aeruginosa* u Referentni Centar za bolničke infekcije. Tijekom 2012.g. prikupljeno je 98 izolata *S. pneumoniae*, 921 izolata *E. coli*, 344 izolata *K. pneumoniae*, 412 izolata *S. aureus*, 219 izolata enterokoka (158 *E. faecalis* i 61 *E. faecium* izolata) te 204 izolata *P. aeruginosa* (Tablica 1). Podaci su prikupljeni na formularima i obrađeni u Referentnom centru za praćenje rezistencije na antibiotike.

Za većinu uzročnika stope rezistencije se nisu bitno promijenile (Tablica 2). Visoka rezistencija na penicilin (1%) je u invazivnih pneumokoka uobičajeno niža negoli u izolata koji koloniziraju nazofarinks (3%).

Vrlo je bitno da se udio MRSA izolata (22%) i dalje smanjuje i potvrđuje trend pada MRSA stopa u odnosu na prijašnje godine. To odgovara uočenom padu stope MRSA u sklopu praćenja rezistencije uzročnika iz svih uzoraka (13% u 2012.g.).

Udio enterokoka rezistentnih na glikopeptide je nizak, ali je stopa visoke rezistencije na aminoglikozide i dalje visoka.

Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone je u blagom padu (17%) u odnosu na prošlogodišnju stopu (20%). Prema prijašnjim standardima (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) korištenim do 2011.g. sojevi *E. coli* i *K. pneumoniae* koji su proizvodili beta-laktamaze proširenog spektra (engl. „extended spectrum beta-lactamases“, ESBL) smatrani su rezistentnim na sve cefalosporine. Primjenom EUCAST standarda od 2011.g. rezistencija ESBL sojeva nije nužno identična za sve cefalosporine. Kao indikator rezistencije na cefalosporine 3. generacije odabrali smo ceftazidim, a zasebno je prikazan i udio sojeva koji proizvode ESBL. Rezistencija klebsijela na ceftazidim je u padu no udio ESBL sojeva je podjednak.

Karbapenem rezistentni *P. aeruginosa* je još uvijek veliki problem u Hrvatskoj no ohrabruje činjenica da je rezistencija ovog patogena na sve antibiotike u padu.

Demografski podaci za pacijente i porijeklo uzoraka prikazani su u tablici 3.

Zastupljenost rezistentnih izolata u pojedinim centrima prikazana je na slikama 1- 6.

Impact of antibiotic resistance surveillance in invasive isolates

Systematic antibiotic resistance surveillance at the European level started with the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) project in 1999. At the beginning six bacterial species were selected as a priority for resistance surveillance, namely *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* and *E. coli*, and in 2005 resistance surveillance in *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* was added. Considering that there is a wide variation in sampling and interpretation of results among different countries it was decided that only invasive isolates (from bloodcultures and cerebrospinal fluid, CSF) will be included in the European surveillance. Interpretation of bacterial growth in blood and CSF is unique for the species tested in all laboratories and the clinical significance of these findings is not in question. Thanks to the already existing network of microbiology laboratories within the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance, Croatia readily joined EARSS at the very beginning of the project but after EARSS was transferred into EARS-Net program of the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) Croatian data ceased to be published as Croatia was not a member of the European union. However, Croatia continued to monitor resistance in invasive isolates because this focused study provides valuable information on clinical significance of resistance and enables comparison with other European countries. The limitation of antibiotic resistance surveillance in invasive isolates only is that some centres may have too few isolates to enable analysis at the local level and first isolates with novel resistance mechanisms do not necessarily appear in blood or CSF. Therefore mass surveillance as described in chapter 1 of this publication and focused study of resistance in invasive isolates provide a good combination for surveillance of antimicrobial resistance at local and national level in Croatia.

Results of the antibiotic resistance surveillance in invasive isolates

In 2012 a smaller number of isolates was collected than the previous year. Number of laboratories reporting and number of invasive isolates collected are shown in Table 1.

Forms with data for each isolate are sent to and analysed at the Reference Centre for Antimicrobial Resistance Surveillance at the University Hospital for Infectious Diseases. With a purpose of retesting and further analysis of isolates with unusual phenotype isolates of *S. pneumoniae*, *E. coli* and *K. pneumoniae* are sent to the Reference Centre for Antimicrobial Resistance Surveillance while isolates of *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* and *P. aeruginosa* are sent to the Reference Centre for Hospital Infections. During 2011 we have collected 98 isolates of *S. pneumoniae*, 921 isolates of *E. coli*, 344 isolates of *K. pneumoniae*, 415 isolates of *S. aureus*, 219 enterococcal isolates (158 *E. faecalis* and 61 *E. faecium* isolates) and 204 isolates of *P. aeruginosa* (Table 1).

For the majority of pathogens the percentage of antibiotic non-susceptible isolates has not changed significantly (Table 2). High level penicillin resistance in invasive pneumococcal isolates (1%) is expectedly lower than resistance in isolates that colonize nasopharynx (3%).

It is very important that the proportion of MRSA isolates (22%) remained at the last year rate which confirms a decreasing trend in MRSA rates. This correlates well with the decrease of MRSA observed in mass surveillance (13% in 2012).

The proportion of glycopeptide resistant enterococci is low but the rate of high level aminoglycoside resistance is high.

Quinolone resistance in *E. coli* slightly decreased (17%) regarding the last year rate (20%). According to the previously applied standards *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) were considered to be resistant to all cephalosporins. Since 2011, according to the EUCAST standards, *in vitro* sensitivity of ESBL isolates should not be corrected into resistance and therefore data for different cephalosporins are no longer identical and they do not necessarily match the ESBL rates.

Ceftazidime resistance in *K. pneumoniae* is decreasing, while ESBL rates remained unchanged.

Carbapenem resistance in *P. aeruginosa* still remains a big problem in Croatia, but encouraging fact is that resistance in all tested antimicrobials is decreasing.

Demographic patient data and sample origin data are shown in Table 3.

Proportion of resistant strains by laboratory centres is shown in Figures 1- 6.

Tablica-Table 1.

Broj laboratorija i izolata prijavljenih u razdoblju od 2001.-2012.

Number of laboratories and number of isolates reported for the period 2001-2012

Godina	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	Lab	Izolati / Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates
2001	10	20	14	149	13	182	7	33	0	0	0	0
2002	14	90	14	279	15	490	13	96	0	0	0	0
2003	12	88	14	360	16	570	11	101	0	0	0	0
2004	12	103	13	392	14	535	11	115	0	0	0	0
2005	15	129	17	354	16	638	11	120	14	112	10	72
2006	14	116	17	391	17	780	16	178	15	205	15	170
2007	15	136	15	375	17	852	13	174	17	279	16	189
2008	13	100	18	474	17	915	16	232	17	333	14	221
2009	14	100	14	463	16	911	20	223	16	318	15	212
2010	11	103	15	363	16	897	12	176	16	286	15	217
2011	16	127	14	451	16	1007	15	244	14	314	15	265
2012	11	98	17	412	17	921	14	219	15	344	14	204

Tablica-Table 2.

Udio izolata smanjene osjetljivosti na antibiotike izražen u postocima
Proportion of antibiotic non-susceptible isolates in percent

PATOGEN / PATHOGEN	ANTIBIOTICI/ Antimicrobial classes	2001 %	2002 %	2003 %	2004 %	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2010 %	2011 %	2012 %
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin R	1	1	1	3	1	1	1	4	7	1	1
	Penicillin I+R	15	19	20	17	17	18	18	17	21	18	23
	Macrolides I+R	15	23	18	19	17	16	8	14	29	24	28
<i>S. aureus</i>	Oxacillin/Met R	32	37	37	38	37	36	38	35	27	27	22
<i>E. coli</i>	Aminopenicillins R	51	47	46	45	46	51	51	53	55	55	52
	Aminoglycosides R	6	7	7	6	5	6	6	6	6	7	7
	Fluoroquinolones R	5	5	7	8	9	15	13	15	17	20	17
	3. gen Cef R*	2	3	4	3	1	1	3	4	8	7	8
	ESBL										9	7
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	13	5	4	5	6	3	2	5	5	1	5
	HL Aminoglycosides R	50	40	28	35	31	37	37	46	37	33	39
	Glycopeptides R	3	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	100	56	47	69	82	69	78	79	82	98	98
	HL Aminoglycosides R	100	67	41	63	62	59	59	65	60	66	61
	Glycopeptides R	<1	22	6	3	6	3	2	6	12	2	0
<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides R					38	33	38	51	49	43	45
	Fluoroquinolones R					18	23	34	44	48	43	43
	3. gen Cef R					46	34	40	54	56	50	44
	ESBL										51	52
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin R					25	38	30	34	23		
	Piperacillin/Tazobactam R									16	23	18
	Ceftazidime R					6	11	14	13	12	17	14
	Carbapenems R					24	25	26	30	26	30	21
	Aminoglycosides R					35	47	40	39	26	34	26
	Fluoroquinolones R					34	35	30	33	27	34	24

* Ceftazidim je prikazan kao predstavnik 3. generacije cefalosporina / ceftazidime is used as a 3rd generation cephalosporine representative

Tablica-Table 3.

Prikaz invazivnih izolata u 2012.g. prema demografskim podacima pacijenata
Selected details on invasive isolates from the reporting period 2012

	<i>S.pneumoniae</i>		<i>S.aureus</i>		<i>E.coli</i>			<i>Enterococcus spp.</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	n=98		n=363		n=897			n=176		n=286		n=217	
	% tot	% PNPS	% tot	% MRSA	% tot	% FREC	% CREC	% tot	% VRE	% tot	% CRKP	% tot	% CRPA
UZORAK SAMPLE													
Krv / Blood	93	23	99	21	99	17	6	100	<1	97	49	98	21
Likvor / CSF	5	20	<1	50	<1	0	0	<1	0	1	100	3	80
SPOL GENDER													
M	50	16	59	19	40	21	6	63	0	55	57	61	26
Ž / F	48	29	36	22	57	13	7	33	1	42	41	30	13
Nepoznato / Unknown	2	0	0	0	<1	0	0	4	0	3	0	9	0
DOB AGE													
0-4	30	13	2	0	3	9	6	7	0	11	63	3	20
5-19	6	16	4	0	1	13	13	2	0	3	67	1	50
20-64	40	23	33	18	34	19	7	2	1	38	52	38	35
>65	22	32	60	25	61	16	6	52	0	47	45	58	14
Nepoznato / Unknown	2	0	3	0	4	0	0	37	0	1	0	0	0
ODJEL DEPARTMENT													
Intenzivna / ICU	5	40	8	58	6	15	10	20	0	15	74	23	41
Interna / Medical	13	85	62	14	72	15	5	44	0	43	36	41	5
Kirurgija / Surgery	2	100	10	48	6	36	7	13	4	13	76	12	36
Nepoznato / Unknown	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PNSP=Penicillin Non-Susceptible *S. pneumoniae*

MRSA=Methicillin Resistant *S.aureus*

FREC=Fluoroquinolone Resistant *E.coli*

CREC=3rd gen. Cephalosporine Resistant *E.coli*

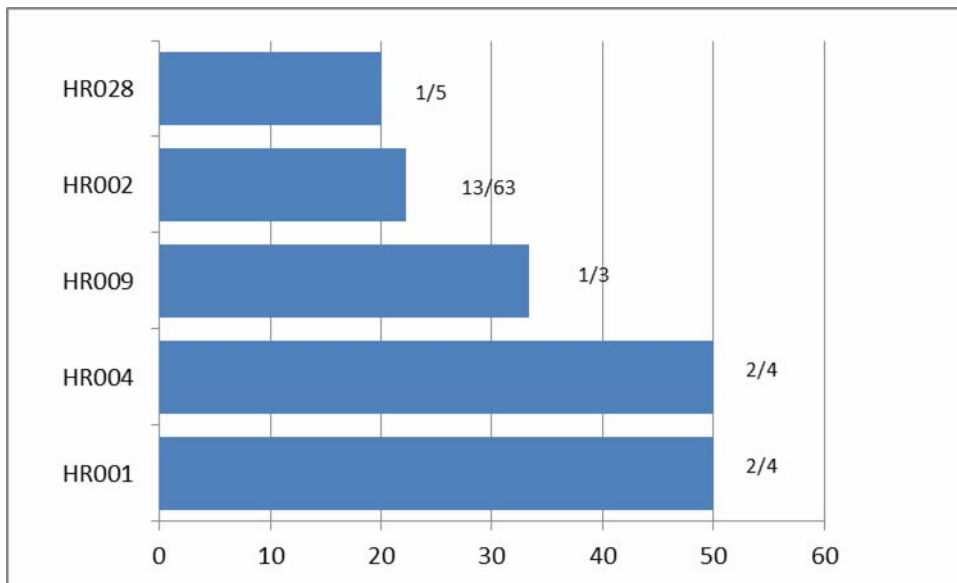
VRE=Vancomycin Resistant Enterococcus

CRKP=3rd gen. Cephalosporine Resistant *K. pneumoniae*

CRPA=Carbapenem Resistant *P. aeruginosa*

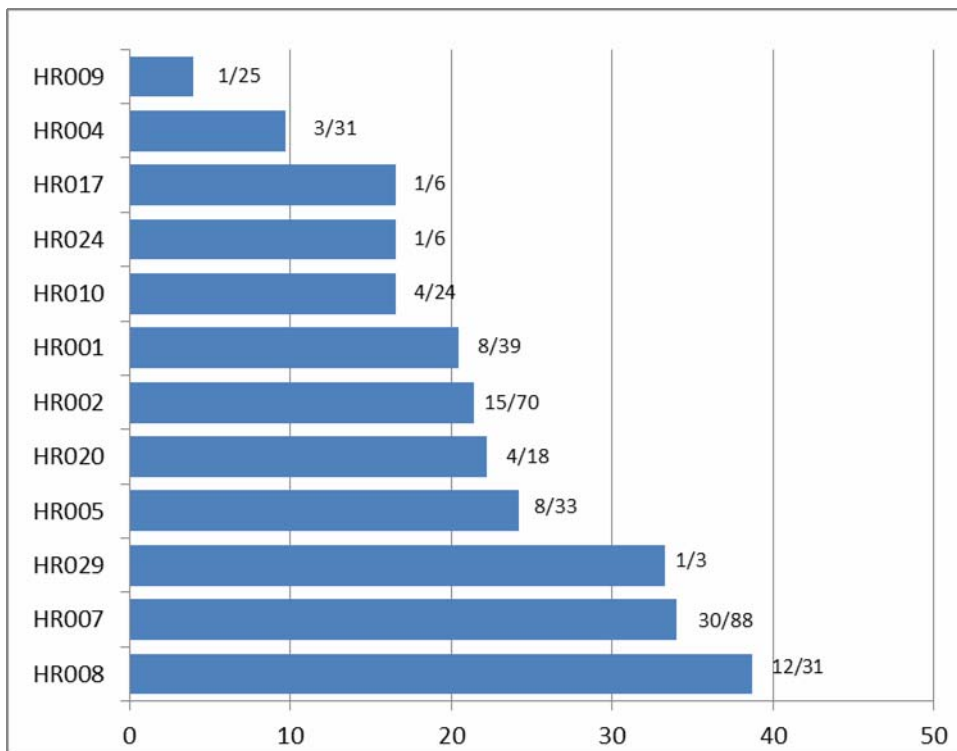
Slika-Figure 1.

Udio (%) izolata *S. pneumoniae* smanjene osjetljivosti na penicilin (PNSP) po laboratorijima
Proportion (%) of penicillin non-susceptible S. pneumoniae (PNSP) by laboratory



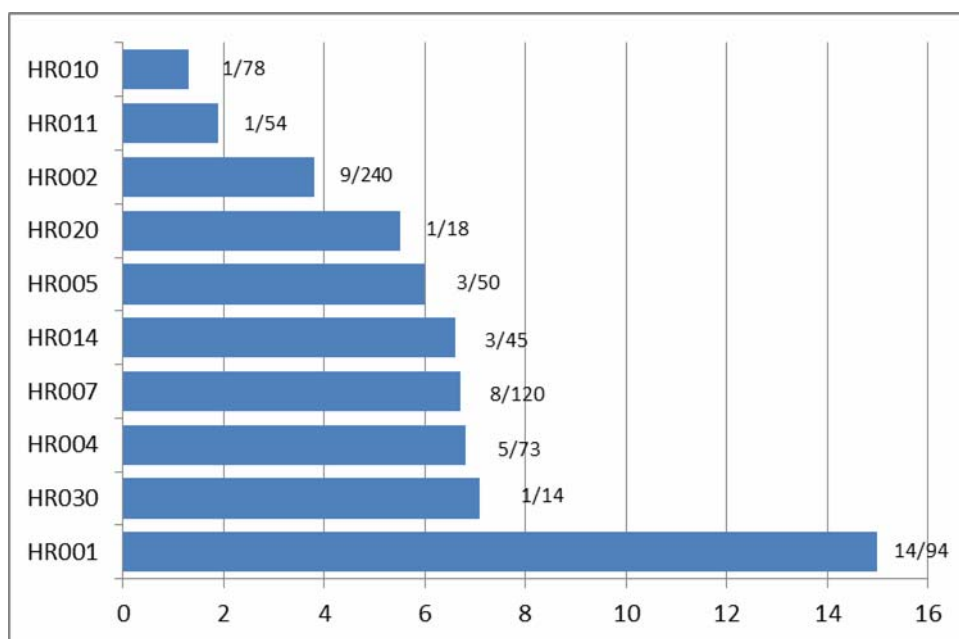
Slika-Figure 2.

Udio (%) MRSA izolata po laboratorijima
Proportion (%) of MRSA isolates by laboratory



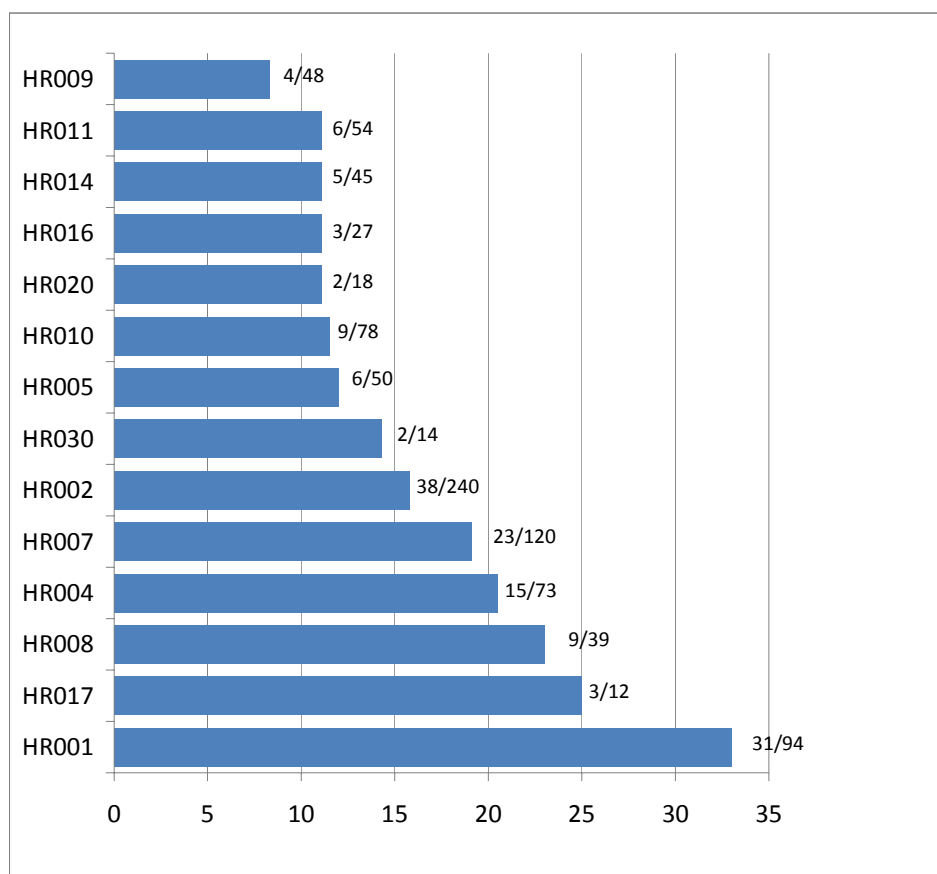
Slika-Figure 3.

Udio (%) ceftazidim rezistentnih izolata *E. coli* (CREC) po laboratorijima
Proportion (%) of ceftazidime resistant E. coli isolates (CREC) by laboratory



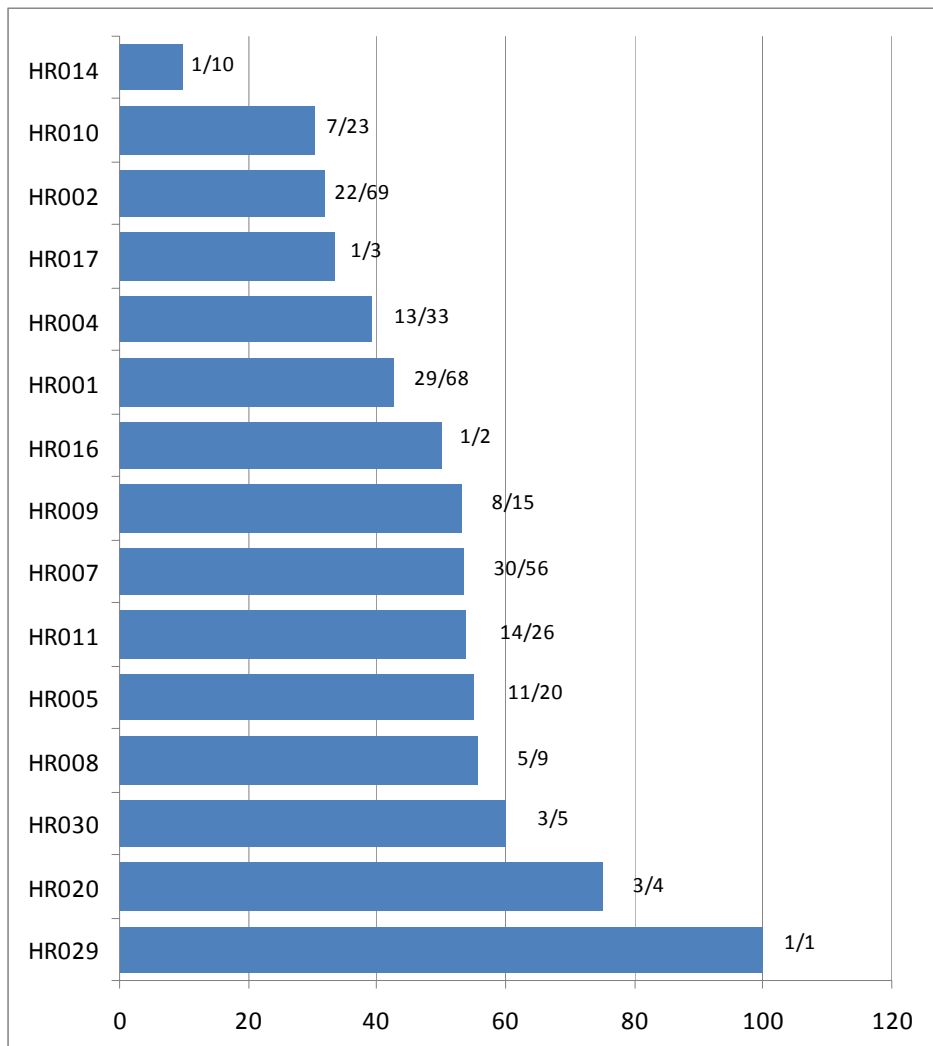
Slika-Figure 4.

Udio (%) fluorokinolon rezistentnih izolata *E. coli* (FREC) po laboratorijima
Proportion (%) of fluoroquinolone resistant E. coli isolates (FREC) by laboratory



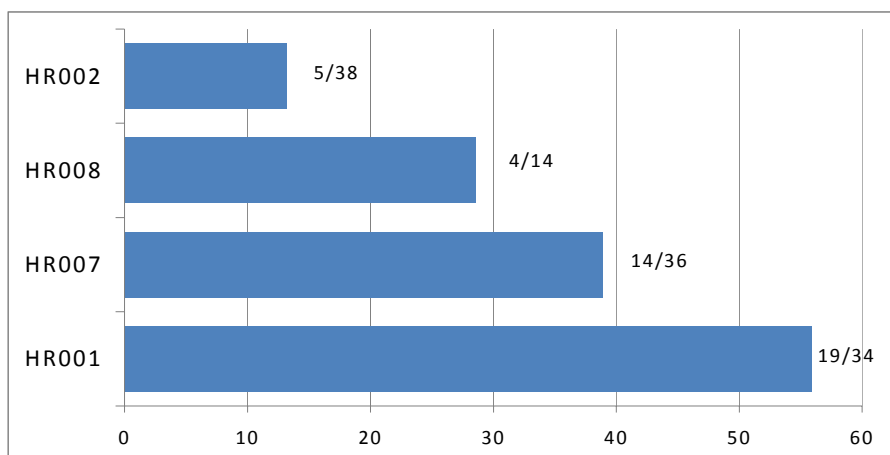
Slika-Figure 5.

Udio (%) ceftazidim rezistentnih izolata *K. pneumoniae* (CRKP) po laboratorijima
Proportion (%) of ceftazidime resistant K. pneumoniae (CRKP) by laboratory



Slika-Figure 6.

Udio (%) karbapenem rezistentnih izolata *P. aeruginosa* (CRPA) po laboratorijima
Proportion (%) of carbapenem resistant P. aeruginosa (CRPA) by laboratory



POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA

Dr. Marina Payerl Pal

Zavod za javno zdravstvo Međimurske županije, Čakovec
Public Health Institute Međimurje County, Čakovec

Prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević

Klinika za infektivne bolesti «Dr. Fran Mihaljević», Zagreb
University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”

Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj *Antibiotic consumption in Croatia*

Izvanbolnička potrošnja antibiotika

Od 2001. godine Hrvatska je u okviru European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) projekta uključena u praćenje potrošnje antibiotika (J01 skupina lijekova prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji, ATK) na europskoj razini. Za praćenje se koriste podaci dobiveni putem veledrogerija, a potrošnja antibiotika se prikazuje izražena u definiranim dnevnim dozama (DDD) na tisuću stanovnika po danu (TID). Podaci se prikupljaju na petoj razini, a objavljuju na četvrtoj i trećoj razini ATK klasifikacije. Odvojeno se prikazuje bolnička i izvanbolnička potrošnja. Od 2007. godine započelo je praćenje bolničke potrošnje antibiotika iz dva izvora, putem veledrogerija i putem bolničkih ljekarni.

U 2012. godini i za ambulantno praćenje potrošnje antibiotika prikupljeni su podaci iz dva izvora. Kao i svih ovih godina jedan izvor su podaci dobiveni putem veledrogerija, a drugi izvor su podaci, po prvi puta, dobiveni od strane Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), koji se smatraju pouzdanijim izvorom s obzirom da daju podatke putem propisanih recepata.

Podaci dobiveni iz oba izvora se unose u ABC kalkulator koji je prilagođen hrvatskom tržištu.

Tijekom 2012. godine uvedena je još jedna novina, a to je računanje potrošnje antibiotika s novim brojem stanovnika prema popisu stanovništva provedenom u Hrvatskoj u 2011. godini. Broj stanovnika u Hrvatskoj je smanjen sa 4 555 219 na 4 284 889 stanovnika, što umanjuje vrijednost denominatora, odnosno nazivnika, koji se koristi u izračunu potrošnje antibiotika izražene u DDD /TID te se u 2012. godini i zbog tog razloga bilježi porast ambulantne potrošnje antibiotika. Ako bi ambulantnu potrošnju u 2012. godini izrazili prema broju stanovnika koji smo koristili do 2011. godine, uočilo bi se blago povećanje potrošnje u odnosu na prethodnu godinu (19,16 DDD/TID u 2011. godini te 20,9 DDD/TID u 2012. godini). Ako se kao denominator koristi broj stanovnika prema popisu stanovništva iz 2011. godine, ambulantna potrošnja antibiotika iznosi 22,26 DDD/TID, što je značajno povećanje.

U tablici 1 i slici 1 izvanbolnička potrošnja antibiotika prikazana je temeljem podataka dobivenih od HZZO i preračunata na broj stanovnika u skladu s podacima Državnog zavoda za statistiku (Popis stanovništva 2011. godine). Kao što je već prethodno istaknuto uočeno povećanje potrošnje djelomično je uvjetovano i promjenom vrijednosti denominatora.

U istoj tablici (tablica 1) uočava se porast nekih klasa antibiotika u odnosu na prethodnu godinu. Među njima se izdvajaju kombinacija penicilina i beta laktamaza inhibitora (J01CR), druga i treća generacija cefalosporina (J01DC i J01DD), makrolidi i linkozamidi (J01F) te fluorokinoloni (J01M).

Uspoređujući podatke o ambulatnoj potrošnji antibiotika iz dva izvora (HZZO i veledrogerije) u 2012. godini uočljiva je razlika (tablica 3 i slika 2) u broju potrošenih DDD-a, kao i u ukupnoj potrošnji izraženoj u DDD/TID. Razlika u potrošnji vidljiva je i za svaku klasu antibiotika (tablica 4 i slika 3), na način da podaci dobiveni od veledrogerija pokazuju veće vrijednosti. Najveća razlika se uočava u klasi penicilina (J01C). Veće vrijednosti potrošenih antibiotika dobivene preko podataka veledrogerija bi se mogle djelomično

objasniti i prodajom antibiotika bez recepta ili na recept liječnika specijaliste koji ne ide u HZZO na naplatu te primjenom antibiotika direktno u ordinaciji liječnika primarne zdravstvene zaštite. Prodaja antibiotika bez recepata u Hrvatskoj je zakonom zabranjena i prema nekim anketama nije česta praksa u Hrvatskoj.

Izvanbolnička potrošnja u 2012. godini čini 92% ukupne potrošnje. 2012. godina je prelomna u praćenju ambulantne potrošnje antibiotika, jer su podaci o potrošnji po prvi puta dobiveni preko naplate recepata, što smatramo pouzdanijim pokazateljem potrošnje. Nadalje, u 2012.g. primijenjen je i novi denominator (manji broj stanovnika) što je umjetno povećalo podatak o potrošnji antibiotika u odnosu na prethodnu godinu. Nastavak praćenja potrošnje iz dva izvora uz stabilan denominator, omogućit će pouzdaniju analizu. Podaci potrošnje antibiotika u 2013. godini pokazat će smjer kretanja ambulantne potrošnje antibiotika.

Outpatient antibiotic consumption

Since the year 2001 Croatia has been included in the monitoring of antibiotic consumption (J01 class of drugs by Anatomical Therapeutic Chemical classification, ATC) by taking part in the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC). Data obtained through wholesalers is used and it shows antibiotic consumption expressed as defined daily doses (DDD) per thousand inhabitants per day (TID). Data are being collected at the fifth level, and published at the fourth and third level of the ATC classification. Hospital and ambulatory consumption is presented separately. From 2007 data for hospital antibiotic consumption are obtained from two sources, wholesalers and hospital pharmacies.

In the year 2012 data for ambulatory care were collected from two sources as well. One source of information was wholesalers data, the source that has been used from the beginning of surveillance, and the other source, used for the first time, was the Croatian Health Insurance Fund (CHIF). CHIF data are reimbursement data and therefore considered more reliable than wholesalers data.

Data obtained from both sources are entered in the ABC calculator that is adapted to the Croatian market.

During the year 2012 another novelty was introduced; calculating consumption of antibiotics using new demographic numbers from the recent population census conducted in Croatia in 2011. The population of Croatia has dropped from 4,555,219 residents to 4,284,889, which reduces the value of the denominator that is used in the calculation of antibiotic consumption expressed in DDD/TID. That can partly explain why the outpatient antibiotic consumption increased in 2012. If we expressed ambulatory consumption in 2012 using the number of residents that was used until 2011, we would notice a slight increase in consumption compared to the previous year (19.16 DDD / TID in 2011 and 20.9 DDD / TID in 2012). If we used the number from the population census in 2011 as the denominator, ambulatory antibiotic consumption would be 22.26 DDD / TID, which is a significant increase.

In table 1 and figure 1 outpatient antibiotic consumption is presented on the basis of data obtained by CHIF and converted to the number of residents in accordance with the National Bureau of Statistics (population census 2011). As previously pointed out, observed increase in consumption is partly influenced by the change in the value of the denominator.

In the same table (table 1), an increase in some classes of antibiotics compared to the previous year is shown. Among them are combinations of penicillin and beta-lactamase inhibitors (J01CR), second and third generation cephalosporins (J01DC and J01DD), macrolides and lincosamides (J01F) and fluoroquinolones (J01M).

Comparing the data on outpatient antibiotic consumption from two sources (CHIF and wholesalers), a noticeable difference (table 3 and figure 2) in the number of DDD, as well as the total consumption expressed in DDD / TID in 2012 can be seen. The difference in consumption is evident for each class of antibiotics, in a way that the data obtained from wholesalers indicate higher values. The biggest difference is observed in the penicillin class (J01C) (table 4 and figure 3). Higher antibiotic consumption values obtained through wholesales data can partly be explained by over-the-counter sale or sale based on specialists prescriptions, which is not reimbursed by CHIF and by the fact that some antibiotics are administered directly in primary care office. In Croatia antibiotic over-the-counter sale is

forbidden by law and according to some questionnaires this does not seem to be frequent praxis in Croatia

Outpatient consumption in 2012 makes 92% of total consumption. The year 2012 is crucial in monitoring outpatient antibiotic consumption because reimbursement data, that we consider to be more reliable, were used for the first time. Also a new denominator, based on a smaller number of inhabitants according to the latest population census, was used. The use of a smaller denominator has influenced the increase in outpatient antibiotic consumption as compared with the last year. Continuation of monitoring consumption using two different sources with a stable denominator will enable a more reliable analysis. Data on antibiotic consumption in the year 2013 will more reliably show a trend in outpatient antibiotic consumption.

Tablica-Table 1.

Izvanbolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)

Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	1.82	1.90	1.91	2.01	1.74	1,81	1,73	1,57	1,46	1,39	1,19
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	4.95	4.82	5.10	5.07	4.30	4,31	3,86	3,60	3,09	2,84	2,74
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	1.78	1.85	1.71	1.42	1.41	1,34	1,24	1,07	0,91	0,88	0,82
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0.06	0.06	0.06	0.05	0.05	0,05	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00
JO1CR	Kombinacije s beta-laktamaza inhibitorima	5.21	5.9	5.04	5.21	4.43	5,26	5,61	5,06	5,55	5,93	7,63
JO1DA	Cefalosporini I gen. I gen. cephalosporins	1.99	1.94	1.87	1.85	1.66	1,88	1,56	1,21	1,05	0,84	0,79
	Cefalosporini II gen. II gen. cephalosporins	1.34	1.37	1.19	1.29	1.15	1,02	1,55	1,59	1,50	1,19	1,95
	Cefalosporini III gen. III gen. cephalosporins	0.35	0.44	0.39	0.42	0.42	0,56	0,55	0,61	0,59	0,53	0,79
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	1.85	1.72	1.64	1.57	1.35	1,4	1,17	0,98	0,87	0,73	0,67
JO1F	Macrolides, lincosamides	1.92	2.07	2.27	2.82	2.73	3,40	3,24	3,24	3,19	2,89	2,97
JO1G	Aminoglycosides	0.04	0.01	0.01	0.01	0.01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00
JO1MA	Fluoroquinolones	1.52	1.53	1.47	1.57	1.56	1,41	1,41	1,33	1,31	1,32	1,49
JO1XE	Nitrofurantoin						0,47	0,63	0,68	0,69	0,60	0,68
UKUPNO / TOTAL		22.86	23.61	22.66	23.29	20.81	22,92	22,60	20,95	20,22	19,16	21,72

* Izvor podataka Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje / origin of data Croatian Health Insurance Fund
 Popis stanovništva 2011/ The Croatian Bureau of Statistics, Census 2011

Tablica-Table 2.

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)

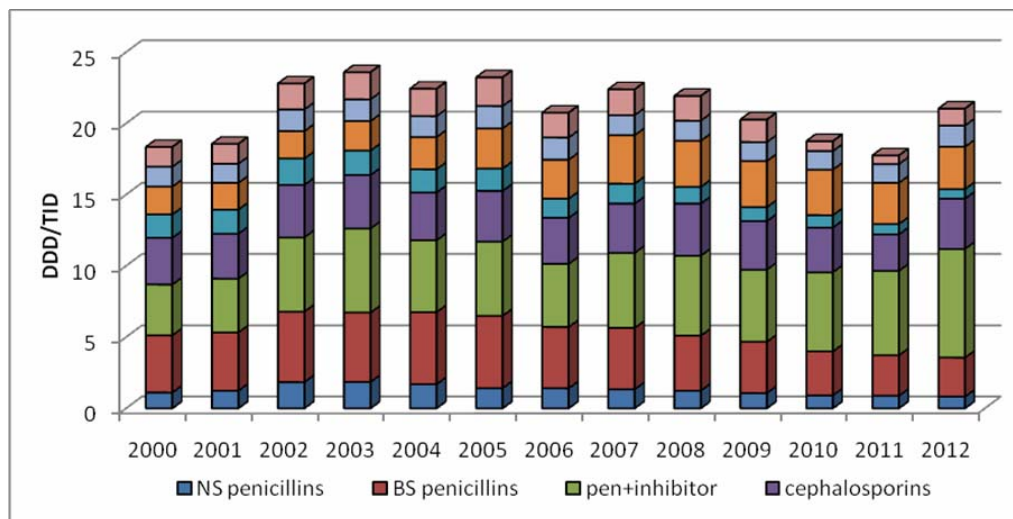
Hospital antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
JO1AA	Tetracyclines	0.12	0.15	0.08	0.09	0.07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,07	0,06
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	0.30	0.33	0.15	0.15	0.12	0,09	0,08	0,05	0,04	0,06	0,06
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	0.24	0.35	0.20	0.14	0.12	0,10	0,06	0,01	0,01	0,04	0,03
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0,04	0,02	0,00	0,00	0,03	0,04
JO1CR	Kombinacije s beta-laktamaza inhibitorima	0.64	0.79	0.40	0.36	0.27	0,22	0,25	0,23	0,22	0,51	0,52
JO1DA	Cefalosporini I gen. cephalosporins	0.20	0.17	0.09	0.11	0.10	0,11	0,09	0,10	0,09	0,11	0,10
	Cefalosporini II gen. cephalosporins	0.28	0.19	0.27	0.25	0.22	0,22	0,19	0,15	0,21	0,23	0,23
	Cefalosporini III + IV gen. cephalosporins	0.09	0.12	0.09	0.12	0.11	0,13	0,14	0,16	0,16	0,16	0,15
JO1DH	Carbapenems	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,07	0,07
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	0.14	0.20	0.09	0.08	0.07	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06
JO1F	Macrolides, lincosamides	0.14	0.16	0.10	0.12	0.10	0,11	0,11	0,12	0,11	0,15	0,16
JO1G	Aminoglycosides	0.15	0.12	0.10	0.11	0.10	0,09	0,10	0,10	0,09	0,12	0,11
JO1MA	Fluoroquinolones	0.18	0.22	0.15	0.18	0.17	0,19	0,19	0,21	0,21	0,23	0,22
JO1XA	Glycopeptides	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
JO1XD	Metronidazole	0.06	0.06	0.01	0.06	0.05	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07
JO1XE	Nitrofurantoin						0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02
UKUPNO / TOTAL		2.52	2.94	1.80	1.84	1.57	1,57	1,49	1,40	1,39	1,96	1,98

Slika – Figure 1.

Izvanbolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj, 2000. – 2012.

Ambulatory antibiotic consumption in Croatia, 2000 - 2012



NS penicillins = penicilini uskog spektra; BS penicillins = penicilini širokog spektra; Pen+inhibitor = penicilini s inhibitorima; Cephalosporins = cefalosporini; Sulfonamides = sulfonamidi; MLS = makrolidi, linkozamidi, streptogramini; Quinolones = kinoloni; Tetracyclines = tetraciklini

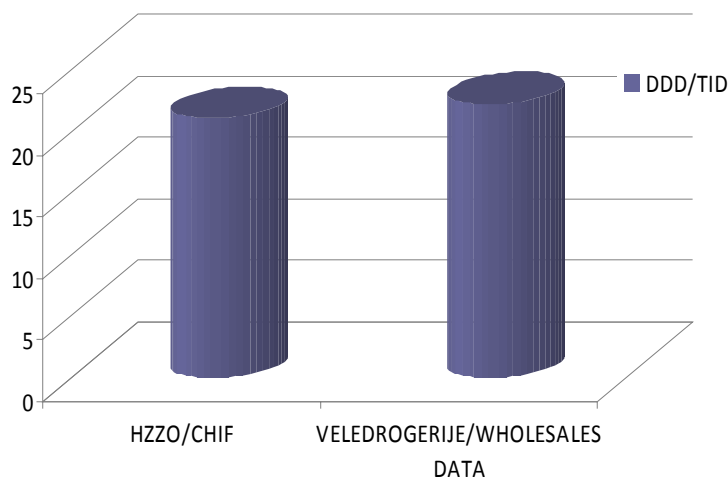
Tablica-Table 3.

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) - usporedba podataka HZZO i veletrgoerija
Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID) - comparison between CHIF and wholesales data

	HZZO CHIF	veletrgoerije wholesales data
DDD	32947254	34810256,2
DDD/TID	21,07	22,26

Slika-Figure 2.

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) usporedba podataka HZZO i veletrgoerija
Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between CHIF and wholesales data



Tablica-Table 4.

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) po klasama, usporedba podataka HZZO i veledrogerija

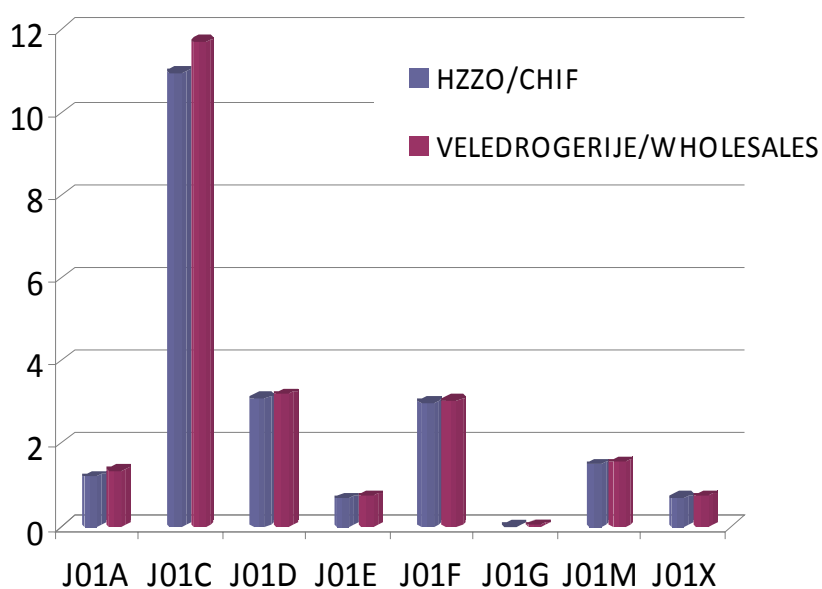
Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID) by class, comparison between CHIF and wholesales data

DDD/TID	HZZO CHIF	veledrogerije wholesales data
J01A	1,19	1,35
J01C	10,96	11,71
J01D	3,09	3,18
J01E	0,67	0,72
J01F	2,98	3,03
J01G	0	0,01
J01M	1,49	1,55
J01X	0,68	0,72

Slika-Figure 3

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) po klasama, usporedba podataka HZZO i veledrogerija

Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID) by class, comparison between CHIF and wholesales data



Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama

Hrvatska ima dugu tradiciju praćenja potrošnje antibiotika, s kojom je započela u okviru European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) 2001. godine koristeći podatke iz veledrogerija i izražavajući potrošnju u DDD/TID (tablica 2).

Od osnutka Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije bakterija na antibiotike (ISKRA) 2006. godine započela je s usporednim praćenjem potrošnje antibiotika iz dva izvora (veledrogerije i bolničke ljekarne). Odmah se uočila razlika u potrošnji ovisno o izvoru podataka, koja se s godinama i povećavala, a u 2012. godini ta razlika iznosi 0,51 DDD/TID (tablica 5 i slika 4).

S obzirom na značajnu razliku u potrošnji ovisno o izvoru podataka od 2011. godine podaci prikupljeni od bolničkih ljekarni smatraju se reprezentativnim i koriste se kao službeni podaci o bolničkoj potrošnji antibiotika.

U praćenju potrošnje antibiotika u hrvatskim bolnicama u 2012. godini sudjelovale su sve bolničke ustanove, što znači njih 67. Na taj način u mogućnosti smo iskazati potrošnju antibiotika izraženu u definiranim dnevnim dozama (DDD) na 100 bolničkih dana (BOD) treću godinu za redom. Koristeći taj denominator omogućena je preciznija analiza potrošnje pojedinih klasa antibiotika i podskupina unutar pojedine klase te kretanje potrošnje antibiotika uočavajući i mnogo diskretnije pomake u usporedbi s izražavanjem potrošnje antibiotika u DDD na tisuću stanovnika po danu (TID). Usprkos porastu potrošnje u 2011. godini u odnosu na 2010. godinu, u 2012. godini ona bilježi pad i iznosi 41,96 DDD/100 BOD (tablica 6 i slika 5). Unutar svake klase antibiotika bilježi se pad potrošnje, koji je najuočljiviji u skupini kinolona (J01M) (tablica 7 i slika 6).

Metodologija prikupljanja i obrade podataka o potrošnji antibiotika iz bolničkih ljekarni je kroz godine uhodana. Prati se skupina J01 – antimikrobni lijekovi za sistemsku upotrebu u skladu s antomsko-terapijsko-kemijskom klasifikacijom (ATK klasifikacija). Većina ustanova podatke šalje u ABC kalkulatoru izražene u broju paketića/ampula te administrativne podatke o ustanovi (broj kreveta, broj dječjih kreveta, broj JIL-ova, broj bolničkoopskrbnih dana BOD, broj primitaka) na pripremljenom formularu. ABC kalkulator se usklađuje svake godine s aktualnom situacijom na našem tržištu. Od 2011. godine u denominator su uključeni i podaci o broju terapijskih dana u dnevnoj bolnici, što daje objektivniji prikaz potrošnje antibiotika u odnosu na aktivnosti bolnice.

Kao i prethodne godine, u 2012. godini pratila se potrošnja antibiotika u 13 **kliničkih ustanova** (tablica 8). Njihov broj smanjio se po prvi puta u 2011. godini s 15 na 13 iz razloga reorganizacije bolničkog zdravstvenog sustava.

Potrošnja antibiotika u 2012. godini se kretala u rasponu od 23,6 do 135,0 DDD/100 BOD-a. Tri kliničke ustanove (K01, K09, K11) bilježe potrošnju jednaku i nižu od 30 DDD/100 BOD; dvije klinike (K13 i K14) su po potrošnji između 40 i 50 DDD/100 BOD, dok 6 klinika (K03; K05; K06; K07; K08; K15) ima potrošnju između 40 i 50 DDD/100 BOD. Klinika 02 (K02) i klinika 04 (K04) izdvajaju se po visokoj potrošnji, osobito K 02 što je odraz njezine uže specijalnosti. Od 13 kliničkih ustanova kod sedam (K01; K02; K05; K06; K07; K13; K14) se bilježi porast potrošnje antibiotika u odnosu na godinu prije, dok je kod preostalih 6 (K03; K04; K08; K09; K11; K15) uočen pad u potrošnji (slika 7).

Prateći trendove u potrošnji antibiotika kliničkih ustanova ističe se klinika 01 (K01), koja kroz 6 godina praćenja potrošnje bilježi najnižu i vrlo stabilnu potrošnju bez oscilacija. U zadnje tri godine uočava se trend pada potrošnje u kliničkoj ustanovi 03 (K03), dok je klinička bolnica 04 (K04) zaustavila kontinuirani trend porasta od 2007. godine te po prvi puta bilježi nižu potrošnju u 2012. godini. Klinika 13 (K 13) nakon godina pada potrošnje antibiotika bilježi skok u potrošnji, kao i klinika 14 (K 14), koja je uz kliniku 01 (K 01) bila najstabilnija u niskoj potrošnji antibiotika (manje od 40 DDD/100 BOD) tijekom svih godina praćenja potrošnje. Osobito je iskočila potrošnja u klinici 06 (K 06), u odnosu na prethodnu godinu, kada je utvrđena relativno niska potrošnja, što je i karakteristika te ustanove u proteklim godinama.

Potrošnja u najhomogenijoj skupini bolnica, **općim bolnicama**, kreće se u rasponu od 25,8 (O 24) do 75,9 (O 07) DDD/100 BOD (tablica 9). Samo pet bolnica (O 02; O 05; O 12; O 14; O 19) od 22 bolnice ima potrošnju između 40 i 50 DDD/100 BOD. Potrošnja antibiotika u 6 bolnica se kreće od 50 do 60 DDD/100 BOD (O 04; O 09; O 11; O 13; O 18; O 22). Najveći broj bolnica, njih 9 (O 01; O 03; O 08; O 10; O 17; O 20; O 21; O 23) ima potrošnju u rasponu od 60 do 70 DDD/100 BOD (tablica 9). Bolnice O 01 i O 21 bilježe kontinuirani trend porasta potrošnje antibiotika u proteklih 6 godina praćenja (slika 8). Bolnice O 02 i O 14 pokazuju najveću stabilnost u potrošnji i relativno nisku potrošnju antibiotika, koja se kreće između 40 i 50 DDD/100 BOD. Ujedno, bolnica O 02 pokazuje najnižu potrošnju do sada, unazad 6 godina. Pozitivan trend smanjivanja potrošnje antibiotika u zadnje tri godine uočava se u nekoliko općih bolnica (O 08; O 17; O 18; O 22; O 23; O 24). Opća bolnica O 21 jedina pokazuje kontinuirani porast potrošnje antibiotika.

Najmanja skupina bolnica – **psihijatrijske bolnice** ima i najnižu potrošnju antibiotika koja se kreće u rasponu od 4 do 24,1 DDD/100 BOD (tablica 10). Skupini od 8 psihijatrijskih bolnica u 2012. godini u praćenju potrošnje antibiotika pridružila se i deveta bolnica. Nakon ekscesa u potrošnji antibiotika u 2011. godini u psihijatrijskoj ustanovi P 01, potrošnja se vratila na vrijednosti od prethodnih godina, dapače i najnižu do sada. Poseban porast se uočava u ustanovi P 02, kod koje je zabilježen izraziti skok u potrošnji u odnosu na prethodne godine. Iako je kontinuirano nizak potrošač antibiotika, psihijatrijska ustanova P 05 pokazuje kontinuirani lagani trend porasta potrošnje. U 2012. godini četiri ustanove (P 01; P 04; P 07; P 08) zabilježile su pad u potrošnji antibiotika u odnosu na prethodnu godinu (slika 9).

Specijalne bolnice, koje su podijeljene u dvije velike podgrupe s obzirom na svoju djelatnost pokazuju veliki raspon u potrošnji antibiotika. U prvoj skupini, koja broji 11 ustanova nalaze se one orjentirane liječenju (akutnom/kroničnom), dok je u drugoj skupini 12 ustanova namijenjeno rehabilitaciji (tablica 11). U prvoj skupini raspon potrošnje antibiotika se kreće od 12,6 DDD/BOD (S 22) do 55,4 DDD/BOD (S 03) i odražava veliku raznolikost u djelatnosti tih ustanova. U drugoj skupini kretanje potrošnje je od 0,3 DDD/100 BOD do 12,4 DDD/100 BOD. Nakon kontinuiranog porasta potrošnje u ustanovi S 09 po prvi puta u 2012. godini dolazi do pada potrošnje. U svim godinama praćenja potrošnje antibiotika, najniža potrošnja se bilježi u specijalnoj bolnici 17 (S17) (slika 10).

Praćenje potrošnje antibiotika i kretanja rezistencije bakterija na antibiotike u svakoj bolnici daje sliku o bolničkoj ustanovi te omogućuje potrebne analize i utvrđivanje indikatora racionalne potrošnje antibiotika. Smanjivanje bolničke potrošnje antibiotika u 2012. godini je pozitivan pokazatelj i ukazuje na mogućnost smanjivanja antibiotskog pritiska u bolničkim sredinama i u narednim godinama. Pravilna upotreba antibiotika iznimno je stručan i odgovoran posao, jer se radi o lijekovima koji ne utječu samo na primatelja lijeka, već je

njihov utjecaj je od golemog značaja kako za pojedinca, tako i globalno na čitavu zajednicu. U racionalizaciji potrošnje svatko treba dati svoj maksimalan doprinos, kako bismo tu skupinu iznimno vrijednih lijekova uspješno i učinkovito mogli koristiti i nadalje.

Antibiotic Consumption in Croatian Hospitals

Croatia has a long tradition of monitoring consumption of antibiotics, which we started within the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) in the year 2001 using wholesalers data expressed in DDD/TID (table 2).

Since the establishment of the Interdisciplinary Section for Control of Resistance to Antibiotics (ISKRA) in 2006, a parallel monitoring of antibiotic consumption using two sources (wholesalers and hospital pharmacies) was started. There is a marked difference in consumption depending on the source of data, which increased with time and, in 2012, the difference was 0.51 DDD/TID (table 5 and figure 4).

Given the significant difference in consumption depending on the data source, since 2011 data collected from hospital pharmacies are considered representative and are used as official data on hospital antibiotic consumption.

In 2012 all 67 Croatian hospitals participated in the monitoring of antibiotic consumption. That way we are able to show antibiotic consumption in Defined Daily Doses (DDD) per 100 bed days (BD) for the third year in a row. Using this denominator, the more precise analysis of consumption of individual classes of antibiotics is enabled and more discrete trends in hospital antibiotic consumption can be noticed. Despite increases in consumption in 2011 compared to 2010, in 2012 consumption decreased and amounted to 41.96 DDD/100 BD (table 6 and figure 5). Within each class of antibiotics consumption decreased, which is most evident in the group of quinolones (J01 M) (table 7 and figure 6).

Methodology for collecting and processing data on antibiotic consumption from the hospital pharmacies has been established through the past years. Data on group J01 - antimicrobials for systemic use according to the Anatomical -Therapeutic- Chemical classification (ATC) are collected. Most of the institutions send their data using an ABC calculator. Data are expressed as the number of packages /ampoules and administrative data of the institution (number of beds, number of children's beds, number of ICU's, the number of BD, number of admissions) are entered on a prepared form. The ABC calculator is adjusted each year to the current situation on the Croatian market. Since 2011 denominators include data on the number of therapeutic days in the day care as well which gives a more objective view of antibiotic consumption in relation to the hospital activity.

Like the year before, in 2012 consumption of antibiotics was monitored in 13 **clinical institutions** (table 8). Their number decreased for the first time in 2011 from 15 to 13 for reasons of reorganization of hospital care.

Antibiotic consumption in 2012 ranged from 23.6 to 135.0 DDD/100. Three clinical institutions (K 01, K 09, K 11) reported spending less than 30 DDD/100 BOD, two clinics (K 13 and K 14) reported spending between 40 and 50 DDD/100 BOD, while 6 clinics (K 03, K 05, K 06, K 07, K 08, K 15) have a consumption of between 40 and 50 DDD/100 BOD. Clinic 02 (K 02) clinics and 04 (K 04) maintained a high consumption rate, especially K 02 which is a reflection of its core specialty. In 7 out of the 13 clinical institutions (K 01, K 02, K 05, K 06, K 07, K 13, K 14) antibiotic consumption increased comparing to the previous year, while the remaining 6 (K 03, K 04; K 08, K 09, K 11, K 15) observed a drop in consumption (figure 7).

Following the trends in antibiotic consumption of clinical institutions, clinic 01 highlights (K 01) through six years of monitoring consumption, with the lowest and most stable consumption without oscillation. In the last three years the clinical facility 03 (K 03) shows a decreasing trend, while University Hospital 04 (K 04) stopped the continuous increasing trend from the 2007 and for the first time monitored a lower consumption in the year 2012. Clinical institution 13 (K 13) recorded a jump in consumption after years of decreasing antibiotic consumption data, as well as clinic 14 (K 14), and clinic 01 (K 01) which were both stable at low antibiotic consumption (less than 40 DDD/100 BOD) during all the years of consumption monitoring. There is a particular increase in consumption in the clinic 06 (K 06), compared to the previous year, when the lower consumption rates were monitored, which is characteristic of these institutions in recent years.

Consumption of the most homogenous groups of hospitals, **general hospitals**, ranging from 25.8 (O 24) to 75,9 (O 07) DDD/100BD (table 9). Only five hospitals have (O 02; O 05; O 012; O 014; O 019) have a consumption between 40 and 50 DDD/100 BOD. The consumption of antibiotics in 6 hospitals ranges from 50 to 60 DDD/100 BOD (O 04, O 09, O 11, O 13, O 18, O 22). The most number of general hospitals - 9 (O 01, O 03, O 08, O 10, O 17, O 20, O 21, O 23) have a consumption between 60 and 70 DDD/100 BD (figure 8). Hospitals O 01 and O 21 showed a continuous upward trend of antibiotic consumption in the past 6 years follow-up. Hospitals O 02 and O 14 showed the highest stability in consumption and relatively low consumption of antibiotics, which ranges between 40 and 50 DDD/100 BOD. At the same time, the hospital O 02 shows the lowest consumption rate so far in the last 6 years. The positive trend of decreasing consumption of antibiotics in the last three years can be seen in several general hospitals (O 08, O 17, O 18, O 22, O 23, O 24). General Hospital O 21 is the only one general hospital which shows a continuous increase in the consumption of antibiotics.

The smallest group of hospitals, **psychiatric hospitals** has the lowest consumption of antibiotics that ranges from 4 to 24.1 DDD/100 BOD (table 10). A 9th hospital joined the group of 8 psychiatric hospitals monitoring the consumption in 2012. After the excesses in antibiotic consumption in the 2011, in the psychiatric institution P 01, consumption rate returned to the value of the previous year, and it is the lowest so far. A particular increase is observed in the institution P 02, in which a rapid increase in consumption has been monitored, compared to the previous years. Although it is continuously the lowest consumer of antibiotics, psychiatric institution P 05 shows a continuous slight increasing trend. In 2012, four institutions (P 01, P 04, P 07, P 08) recorded a fall in the consumption of antibiotics comparing to the previous year (figure 9).

A group of **specialized hospitals**, which are divided into two major sub-groups depending on their activities, show a wide range of antibiotic consumption. In the first group there are 11 institutions orientated on the treatment (acute/chronic), while in the second group there are 12 institutions intended for rehabilitation (table 11). In the first group, antibiotic consumption ranges from 12.6 DDD/BOD (S 22) to 55.4 DDD/BOD (S 03) and reflects the great diversity of the activities in these institutions. In the second group consumption varies from 0.3 DDD/100 BOD to 12.4 DDD/100 BOD. After a continuous increase in consumption within the S 09 institution, for the first time in 2012, a decreasing consumption rate is monitored. In all the years of monitoring antibiotic consumption, the lowest consumption is recorded in special hospital 17 (S 17) (figure 10).

Monitoring of antibiotic consumption and rates of bacterial resistance to antibiotics in each hospital gives a picture of the hospital facility and provides basis for analysis and identification of indicators of rational antibiotic use. The reduction of hospital antibiotic consumption in 2012 is a positive indicator that will hopefully lead toward further reduction of hospital antibiotic consumption in years to come. Proper use of antibiotics is an extremely responsible job, because prescribing an antibiotic affects not only the patient who consumes the drug, but also the whole community. Everyone has to give his or hers maximal contribution to the rationalization of antibiotic use so that we can go on using efficiently these extremely valuable drugs.

Tablica - Table 5

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID) usporedba podataka bolničkih ljekarni i veledrogerija

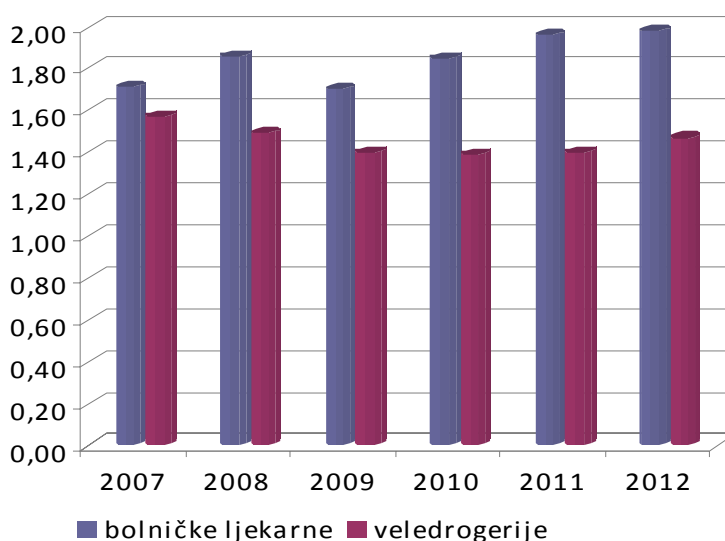
Hospital antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between hospital pharmacy data and wholesales data

godina year	bolničke ljekarne hospital pharmacies	veledrogerije wholesales data
2007	1,71	1,57
2008	1,86	1,49
2009	1,70	1,40
2010	1,85	1,39
2011	1,96	1,40
2012	1,98	1,47

Slika-Figure 4

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID) usporedba podataka bolničkih ljekarni i veledrogerija

Hospital antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between hospital pharmacy data and wholesales data



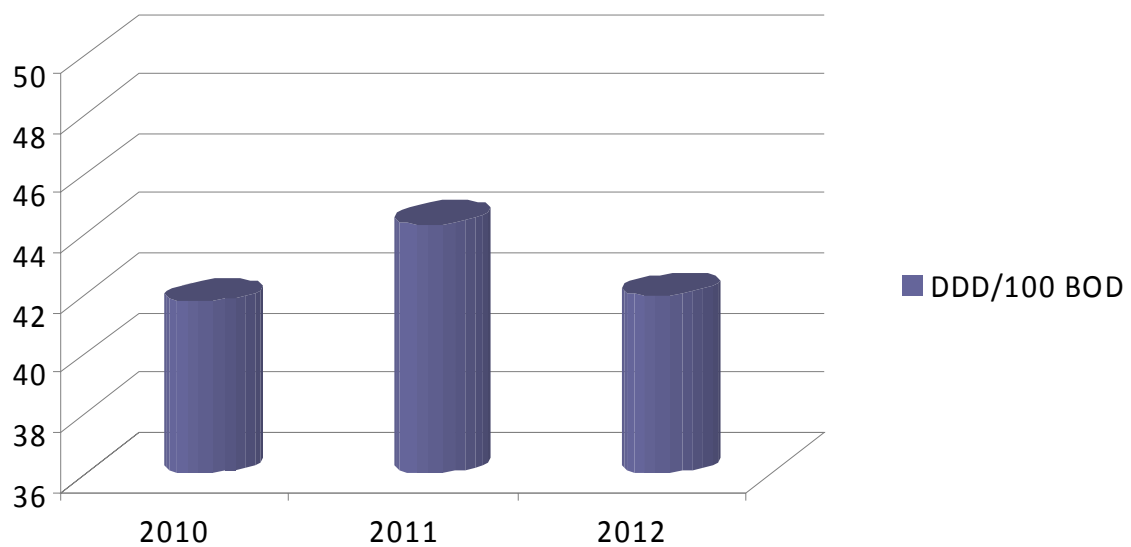
Tablica-Table 6

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100 BOD)
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)

godina year	DDD/100 BOD DDD/100 BD
2010	41,76
2011	44,34
2012	41,96

Slika-Figure 5

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100BOD)
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)



Tablica-Table 7

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100 BOD) po klasama, izvor podataka - bolničke
ljekarne

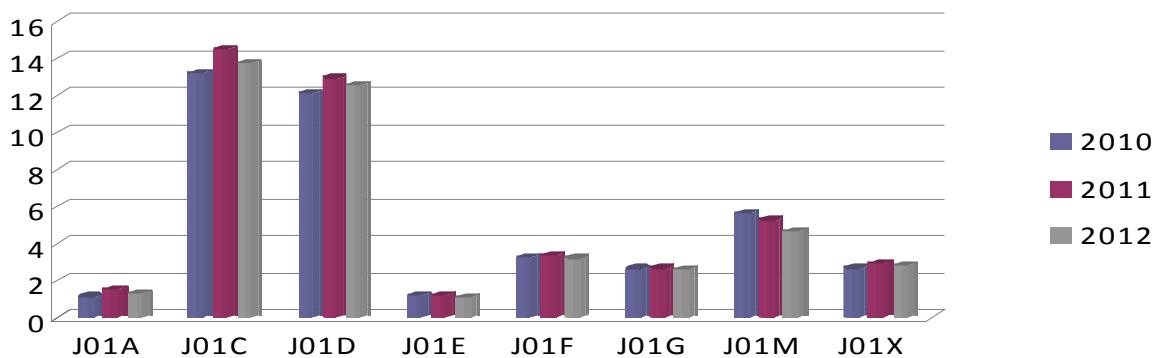
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD) by class, origin of data - hospital pharmacies

klasa/class	godina/year		
	2010	2011	2012
J01A	1,12	1,51	1,27
J01C	13,16	14,45	13,71
J01D	12,13	12,93	12,55
J01E	1,16	1,21	1,06
J01F	3,26	3,36	3,2
J01G	2,65	2,67	2,58
J01M	5,62	5,26	4,66
J01X	2,66	2,95	2,82

Slika-Figure 6

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100 BOD) po klasama, izvor podataka - bolničke
ljekarne

Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD) by class, origin of data - hospital pharmacies



Tablica-Table 8

Kliničke ustanove - potrošnja antibiotika 2012.

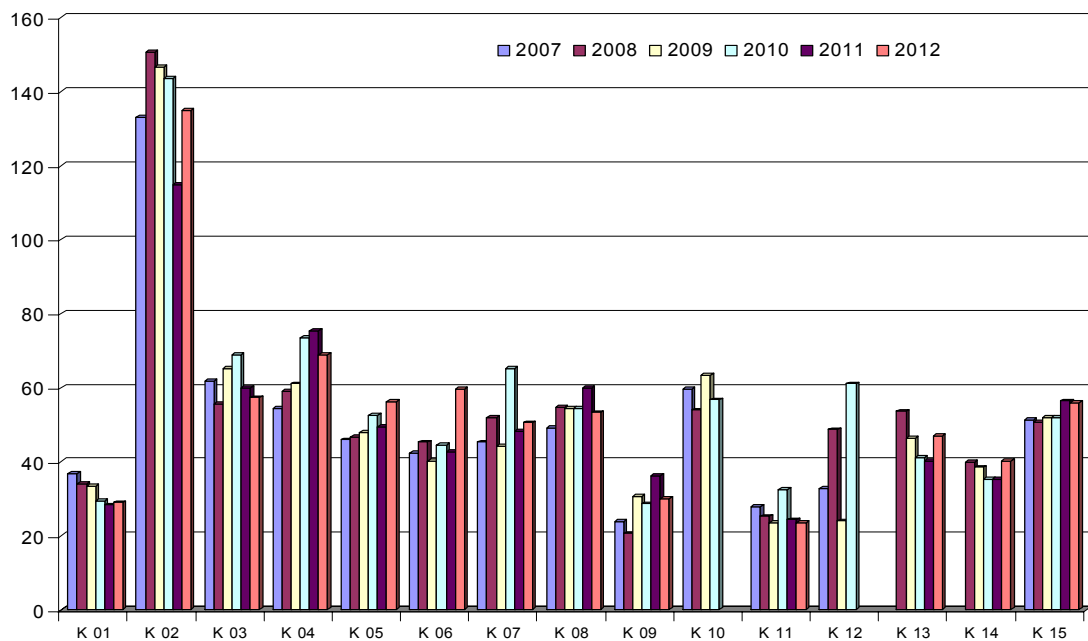
Clinical institutions - antibiotic consumption in 2012

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
K 01	28,9	0,2	8,0	9,2	1,0	4,0	4,0	0,4	2,0
K 02	135,0	2,1	62,0	30,3	2,9	15,4	3,9	9,2	9,3
K 03	57,3	0,2	22,5	14,0	2,1	3,1	2,8	6,5	6,1
K 04	68,9	2,6	26,1	15,6	2,1	4,9	2,2	9,8	5,6
K 05	56,3	1,4	17,5	12,0	1,2	4,5	7,4	8,5	3,8
K 06	59,6	0,8	11,4	35,3	1,2	2,4	2,6	1,9	4,1
K 07	50,5	0,6	14,4	15,4	1,5	4,2	2,4	7,9	4,2
K 08	53,3	1,7	12,8	17,9	1,5	4,2	1,9	8,3	5,0
K 09	30,0	0,0	1,4	25,6	0,0	0,2	1,4	1,2	0,3
K 10*									
K 11	23,6	2,0	7,8	8,7	0,6	1,3	0,2	0,4	2,5
K 12*									
K 13	47,1	0,0	16,3	11,0	4,1	4,0	2,1	6,5	3,0
K 14	40,3	0,3	11,8	18,2	1,3	2,9	2,1	0,9	2,9
K 15	55,8	0,5	19,7	15,9	0,0	3,7	2,8	9,2	4,1

* bolnice koje su ušle u sastav drugih kliničkih ustanova / these hospitals merged in other clinical hospitals

Slika-Figure 7

Kliničke ustanove - potrošnja antibiotika 2012.

Clinical institutions - antibiotic consumption in 2012

Tablica-Table 9

Opće bolnice - potrošnja antibiotika 2012.

General hospitals – antibiotic consumption in 2012

USTANOVA INSTITUTION	UKUPNO TOTAL	DDD/100 BOD, DDD/100 BD							
		JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
O 01	67,3	2,1	22	17,6	0,4	11	5,9	3,4	4,9
O 02	40,7	0,8	22,4	8,1	0,3	2,3	2,4	2,4	2
O 03	64,4	5,5	12	25	1,1	10,7	3,3	2,8	4,1
O 04	56	15,1	7,3	14,2	0,9	4,1	5,3	6,3	2,7
O 05	49,7	3,6	22,8	7,4	0	3,5	5,1	4,5	2,8
O 06*									
O 07	75,9	0,6	27	21	2,9	5,5	9,9	5,5	3,5
O 08	60,5	3,9	22,2	12,7	2,4	3,9	3,1	8,3	4
O 09	58,5	0,3	17,6	20,5	0,9	2,8	5,9	6,2	4,4
O 10	61,9	1	20,7	22	1	5,7	3,3	3,2	4,9
O 11	51,7	1,8	19,4	14,6	1	3,8	2	6,3	2,8
O 12	47,7	0	18,4	12	0,7	4,9	1,8	7,7	2,2
O 13	54,1	0,5	17,7	20,6	1,3	5,5	2	3,7	2,9
O 14	43,2	4	17,9	10,9	1,7	2,5	2,6	1,8	1,7
O 15	68,7	3,3	23,6	19,9	0,7	4,9	4,9	5,7	5,8
O 16**									
O 17	60,6	1,4	20,4	19,8	0,6	3,9	5,8	4,2	4,6
O 18	51,9	2,2	25,3	10,5	0,6	2,6	2,8	6	2
O 19	46,7	0,3	18,3	10,9	1,2	3	3,9	6,2	2,9
O 20	64,4	2,4	11,5	29,6	0,4	4,2	3,3	9,6	3,5
O 21	61,2	0,9	25,1	14,5	1,3	3,1	4,3	6,5	5,5
O 22	50,1	0,7	13,3	17,1	0,5	2,9	3,7	9,2	2,7
O 23	64,7	1,3	26,1	15,6	0,3	6,8	4,7	5,7	4,2
O 24	25,8	1,1	6	6,4	3,1	0,7	2,2	4,1	2,1

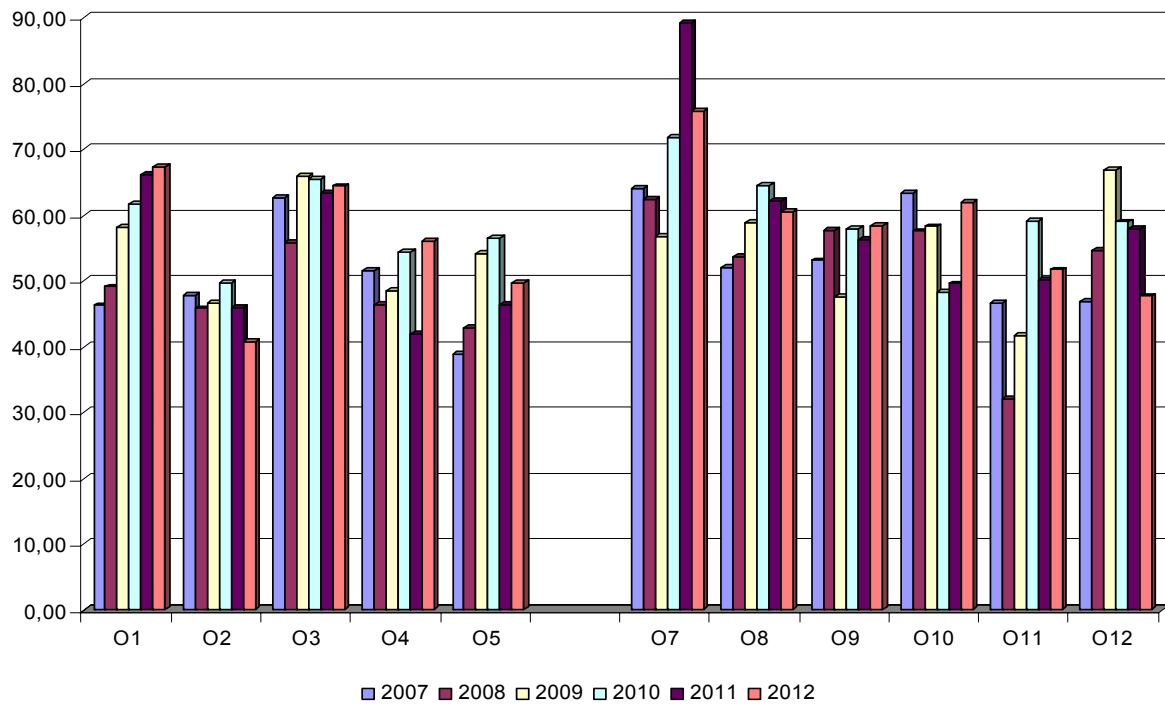
* premještena u skupinu specijalnih bolnica / transferred to the group of specialized hospitals

** premještena u skupinu kliničkih bolnica / transferred to the group of clinical hospitals

Slika-Figure 8

Opće bolnice - potrošnja antibiotika 2007.-2012.

General hospitals – antibiotic consumption 2007-2012



Tablica- Table 10

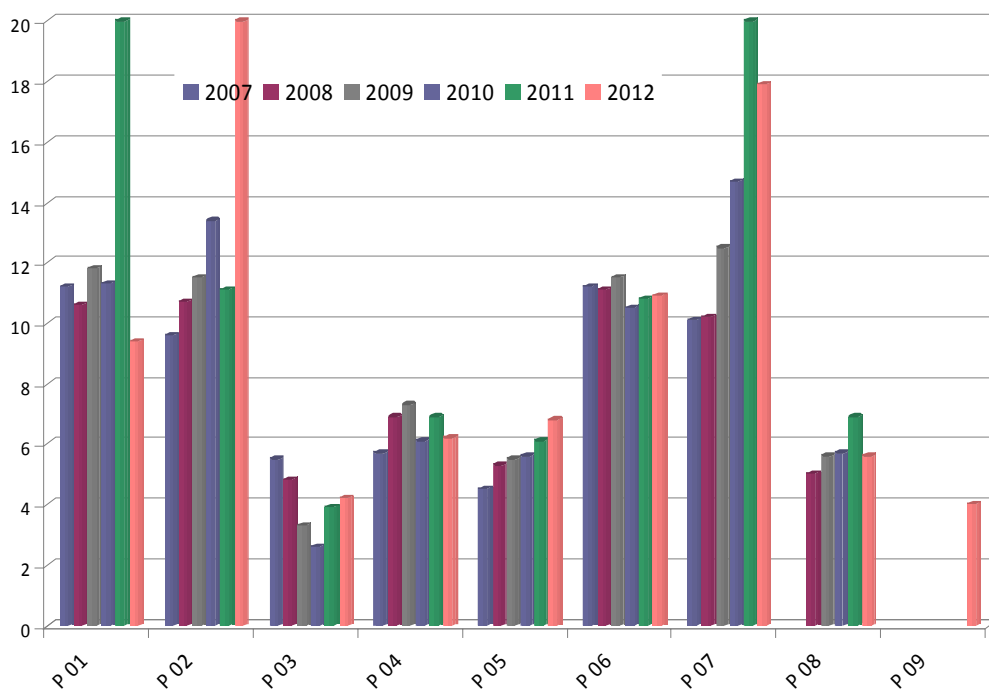
Psihijatrijske ustanove - potrošnja antibiotika 2012.

Psychiatric institutions – antibiotic consumption in 2012

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO / TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
P 01	9,4	0,6	4,6	1,3	0,7	1	0,2	0,7	0,4
P 02	24,1	0,3	13,8	3,2	0,7	1,5	1,3	2,8	0,4
P 03	4,2	0	2,9	0,9	0,1	0,3	0	0	0,1
P 04	6,2	0,4	3,4	0,7	0,4	0,6	0,1	0,6	0,1
P 05	6,8	0,2	3,5	1,4	0,1	0,5	0,1	0,9	0,1
P 06	10,9	0,2	6,1	0,9	0,2	1,1	0,2	1,8	0,3
P 07	17,9	0,1	3,4	6,6	0,2	1,2	2,9	2	1,5
P 08	5,6	0,7	2,8	0,6	0,2	0,1	0,2	1	0,1
P 09	4	0,2	1,8	0,4	0	0	0,4	0,7	0,5

Slika-Figure 9

Psihijatrijske ustanove - potrošnja antibiotika 2007.-2012.

Psychiatric institutions - antibiotic consumption 2007-2012

Tablica- Table 11

Specijalne bolnice - potrošnja antibiotika 2012.

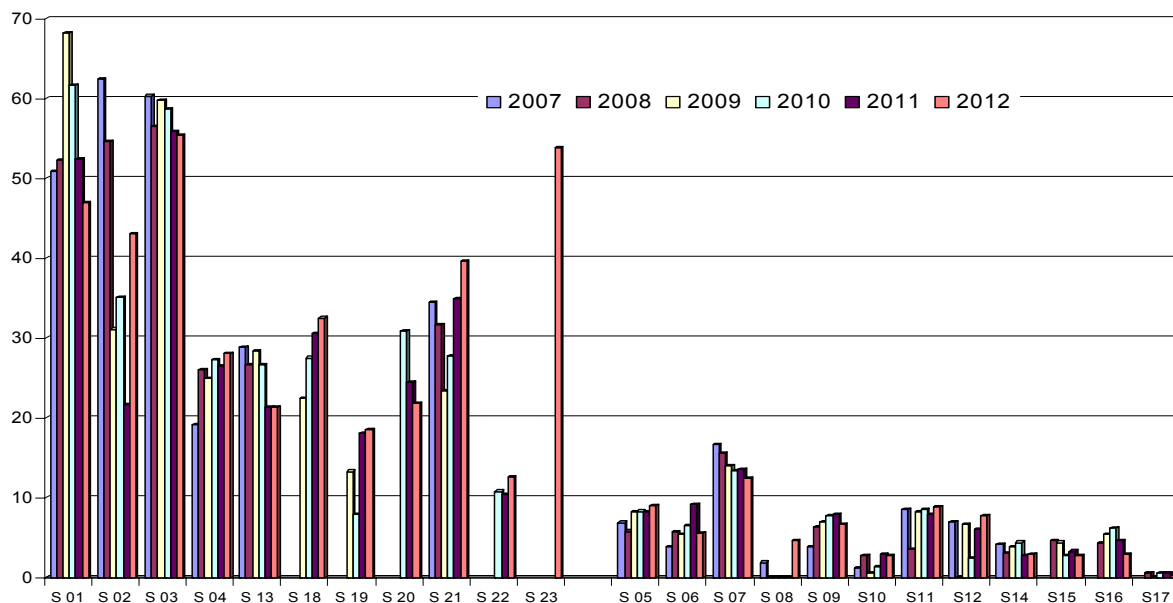
Specialised hospitals - antibiotic consumption in 2012

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
S 01	47	0,5	17,6	5,9	2,2	5,3	4,7	10	0,9
S 02	43,1	0,1	11,7	8,5	0,2	9,7	12,4	0,5	0,1
S 03	55,4	1,6	20,5	8,9	2,6	4	6	11	0,9
S 04	28,1	0,7	11,6	5,1	2,9	1	1,9	3,6	1,4
S 13	21,3	6,1	3,2	4	1,2	0,8	1,4	2,2	2,5
S 18	32,5	1,1	15,9	10,3	0,3	0,7	0,8	3,3	0,2
S 19	18,5	0,2	3,1	8,7	2,7	0,5	0,7	2,1	0,5
S 20	21,8	0	6,4	9,4	0	1,3	0	2,6	2,1
S 21	39,6	0	18,2	9,6	0,2	3,2	1	4,8	2,6
S 22	12,6	0	2	5,7	0	0,2	3,5	0	1,3
S 23	53,8	0	0	39,8	0	6,6	7,4	0	0
S 05	9	0,1	4,7	1,6	0,5	0,6	0,3	0,9	0,3
S 06	5,6	0	2,3	0,6	0,9	0,1	0,1	1,7	0
S 07	12,4	0,1	3,5	2,7	0,7	1	0,7	3,1	0,6
S 08	4,6	0,2	1,7	0,8	0,5	0,8	0	0,5	0
S 09	6,6	0,1	3,3	0,5	0,5	1,1	0,7	0,3	0,1
S10	2,7	0,1	0,7	0,3	0,5	0,2	0,1	0,6	0,1
S11	8,8	0,2	4,1	2	0,2	0,8	0,1	1	0,4
S12	7,7	0	3,9	0,6	1,1	0,8	0	1,3	0
S14	2,9	0	1,1	1,2	0	0,4	0	0,2	0,1
S15	2,7	0	1,3	0,8	0	0,3	0	0	0,3
S16	2,9	0,1	1,1	0,6	0,5	0,2	0	0,3	0
S17	0,3	0	0,2	0,1	0	0	0	0	0

Slika-Figure 10

Specijalne bolnice - potrošnja antibiotika 2007.-2012.

Specialised hospitals - antibiotic consumption 2007-2012



ATK KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA: ATC CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS

J01A – TETRACIKLINI / *TETRACYCLINES*

J01B – AMFENIKOLI / *AMPHENICOLS*

J01C – β LAKTAMI – PENICILINI / β *LACTAM-PENICILLINS*

J01D – β LAKTAMI – CEFALOSPORINI / β *LACTAM-CEPHALOSPORINS*

J01E – SULFONAMIDI I TRIMETOPRIM / *SULFONAMIDES AND TRIMETHOPIM*

J01F – MAKROLIDI, LINKOZAMIDI I STREPTOGRAMIN / *MACROLIDES, LINCOZAMIDES AND STREPTOGRAMIN*

J01G – AMINOGLIKOZIDI / *AMINOGLYCOSIDES*

J01M – KINOLONI / *QUINOLONES*

J01X – OSTALI (GLIKOPEPTIDI, POLIMIKSIN, METRONIDAZOL, NITROFURANTOIN)
/ *OTHERS (GLYCOPEPTIDES, POLYMYXIN, METRONIDASOLE, NITROFURANTOIN*