

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*

**HRVATSKO DRUŠTVO ZA KLINIČKU MIKROBIOLOGIJU HRVATSKOG
LIJEČNIČKOG ZBORA**
*CROATIAN SOCIETY FOR CLINICAL MICROBIOLOGY OF THE CROATIAN MEDICAL
ASSOCIATION*

Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2014.g.

Izdavač
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

***Antibiotic resistance
in Croatia, 2014***

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.
Prim. 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, 2015.

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*)
Prim. **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.
Prof. dr. sc. **Ana Budimir**, dr. med.
Prim. dr. sc. **Danijela Bejuk**, dr. med.
Prim. mr. sc. **Ljiljana Betica Radić**, dr. med.
Ivan Cipriš, dr. med.
Irena Franolić, dr. med.
Sonja Hejtmerek, dr. med.
Prim. dr. sc. **Blaženka Hunjak**, dr. med.
Prim. dr. sc. **Ines Jajić**, dr. med.
Vlatka Janeš Poje, dr. med.
Dr. 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.
Prof. 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.
Ivan Stepinac, dr. med.
Marijana Stipetić, dr. med.
Mr. sc. **Edita Sušić**, dr. med.
Prim. dr. sc. **Sandra Šestan Crnek**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Jasenska Šubić Škrilin**, dr. med.
Prim. dr. sc. **Tera Tambić**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Brigita Tićac**, dr. med.
Mr. sc. **Maja Tomić Paradžik**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Marija Tonkić**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Vera Vlahović Palčevski**, dr. med.
Marina Vodnica Martucci, dr. med.
Prof. dr. sc. **Jasmina Vraneš**, dr. med.
Dr. sc. **Mirna Vranić-Ladavac**, dr. med.
Dubravka Vuković, dr. med.

SADRŽAJ

PREDGOVOR / PREFACE	5
I. REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2014. GODINI	7
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2014	
<i>Arjana Tambić Andrašević, Tera Tambić</i>	
UVOD / INTRODUCTION	8
MATERIJALI I METODE / MATERIALS AND METHODS	10
REZULTATI / RESULTS	16
DISKUSIJA / DISCUSSION	20
Legenda za tablice / Legend to tables	28
Beta-hemolitički streptokok grupe A / Group A beta-hemolytic streptococcus..	30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	34
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	36
<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>Campylobacter jejuni</i>	58
<i>Campylobacter coli</i>	60
<i>Shigella</i> spp.	62
Anaerobne bakterije / Anaerobs	63
II. OSJETLJIVOST <i>M. TUBERCULOSIS</i> U HRVATSKOJ U 2014. GODINI	64
SENSITIVITY OF <i>M. TUBERCULOSIS</i> IN CROATIA IN 2014	
<i>Vera Katalinić-Janković</i>	
III. PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U INVAZIVNIH IZOLATA	
ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN INVASIVE ISOLATES	73
<i>Silvija Šoprek, Arjana Tambić Andrašević</i>	
IV. POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ	87
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA	
<i>Marina Payerl Pal, Arjana Tambić Andrašević</i>	

PREDGOVOR:

Moderna medicina se u mnogim područjima oslanja na mogućnost sprječavanja i liječenja infekcija antibioticima. Razvoj otpornosti bakterija na antibiotike predstavlja, stoga, jedan od vodećih problema današnje medicine. U proteklom desetljeću, u mnogim dijelovima svijeta, problem rezistencije je postao naročito izražen među gram-negativnim bakterijama. Uspješni klonovi multiplerezistentnih pseudomonasa i acinetobaktera proširili su se svijetom, a sve veću opasnost predstavlja pojava multiplerezistentnih enterobakterija, posebno onih koje proizvode karbapenemaze. Dok su dosadašnje multiplerezistentne bakterije uglavnom predstavljale bolničke patogene koji se nisu posebno uspješno širili u izvanbolničkoj sredini, enterobakterije čine grupu mikroorganizama široko rasprostranjenih u ljudskom tijelu s potencijalom izazivanja kako bolničkih tako i izvanbolničkih infekcija. Iako je problem rezistencije u gram-negativnih bakterija pomalo zasjenio problem multiplerezistentnih stafilokoka, enterokoka i pneumokoka, gram-pozitivne bakterije i nadalje predstavljaju veliki izazov u liječenju teških infekcija. U Europi je već dobro uhodano sustavno praćenje rezistencije bakterija na antibiotike i potrošnje antibiotika u okviru European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) i European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) projekata, koji su prerasli u kontinuirane programe EARS-Net i ESAC-Net Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Control", ECDC). U Hrvatskoj je sistematsko praćenje rezistencije na nacionalnoj razini započelo 1996.g. osnutkom Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Referentni centar (RC) Ministarstva zdravlja (MZ) za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike osnovan je 2003.g. pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" te je time ojačana mreža mikrobioloških laboratorija koji sudjeluju u praćenju rezistencije u Hrvatskoj. Zahvaljujući ovako organiziranom praćenju rezistencije Hrvatska se spremno uključila u internacionalne inicijative od kojih su najznačajniji EARSS i EARS-Net te ESAC i ESAC-Net, a 2003.g. u okviru Odbora osnovana je hrvatska podružnica internacionalne organizacije The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). Od početka praćenja rezistencije postalo je jasno da je standardizacija rada u laboratoriju nužni preduvjet za dobivanje kvalitetnih rezultata te je podizanje kvalitete rada u laboratoriju kontinuirana aktivnost Odbora i RC, a 2011.g. osnovano je u okviru Odbora Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike, koje je i formalno preuzelo zadatak redovitog prilagođavanja European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) preporuka i standarada rutinskoj dijagnostici u Hrvatskoj. Podaci o rezistenciji i potrošnji antibiotika u Hrvatskoj dobili su svoj pravi smisao kad je 2006.g., u skladu s preporukama Europske unije, osnovano interdisciplinarno tijelo pri Ministarstvu zdravlja RH, Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA). Ovo tijelo koordinira sve aktivnosti na području kontrole rezistencije na antibiotike u području humane medicine, veterine i poljoprivrede. U bitne aktivnosti ubraja se i edukacija o racionalnoj primjeni antibiotika koja je nužna za one koji antibiotike propisuju, izdaju i konzumiraju. Edukacija građana odvija se kroz javne kampanje koje se i u Hrvatskoj održavaju od 2008.g., a velik izazov predstavlja unaprijeđenje edukacije zdravstvenih djelatnika kroz dodiplomske i poslijediplomske programe nastave, tečajeve i druge stručno znanstvene skupove. U ožujku 2014.g. održan je u Zagrebu VIII. hrvatski simpozij o rezistenciji na antibiotike na kojem je sudjelovao velik broj stručnjaka iz zemlje i inozemstva. Kvalitetna predavanja i diskusije su pokazali da je svijest o problemu rezistencije na antibiotike u Hrvatskoj sve veća te da je zajedničkim naporima moguće dovesti do usporavanja širenja rezistencije čime se može kupiti vrijeme za pronalaženje novih antimikrobnih lijekova te razvoj alternativnih pristupa u sprječavanju i liječenju infekcija.

Arjana Tambić Andrašević

Predsjednica Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH

PREFACE:

In many areas modern medicine relies on successful prevention and treatment of infections by using antibiotics. Emergence of resistance to antibiotics is, therefore, one of the major problems in medicine today. During the last decade the rise of resistance was especially rapid among gram-negative bacteria as noted in many parts of the world. Successful clones of multiply resistant *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species quickly spread throughout the world and of major concern is emergence of multiply resistant enterobacteriaceae, particularly those producing carbapenemases. While so far multiply resistant bacteria mostly included nosocomial pathogens, enterobacteriaceae comprise a group of bacteria that are widely distributed as part of the human microbiota with a potential to cause nosocomial as well as community acquired infections. Although resistance in gram-positive bacteria is not as rapidly evolving multiply resistant staphylococci, enterococci and pneumococci continue to pose a great challenge in the treatment of serious infections. Antibiotic resistance and antibiotic consumption surveillance systems are well established in Europe and were first conducted through the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) and the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) projects and later on through the European Center for Disease Control (ECDC) EARS-Net and ESAC-Net programs. In Croatia continuous antibiotic resistance surveillance at the national level started in 1996 when The Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance (CARS) was founded at the Public Health Collegium of the Croatian Academy of Medical Sciences (CAMS). The Ministry of Health Reference Centre (RC) for Antibiotic Resistance Surveillance was established in 2003 at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević” and this led to strengthening of the microbiology laboratory network that provides resistance data. This network readily joined the international initiatives among which EARSS and EARS-Net, ESAC and ESAC-Net are the most important ones. In 2003 the Committee founded the Croatian Chapter of the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). Since the very beginning of the surveillance it was evident that interlaboratory standardization was an important prerequisite for obtaining good quality data so improving quality of laboratory work became a continuous activity of the Committee and the RC. In 2011 a Subcommittee for antibiotic sensitivity testing (AST) methodology was founded to formally overtake the responsibility of regular updating of Croatian AST standards according to the European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) recommendations. Collecting antibiotic resistance and antibiotic consumption data became much more meaningful when the Croatian intersectorial coordination mechanism (ICM) the so called „Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike” (ISKRA) was founded at the Ministry of Health in 2006. The ISKRA coordinates all the activities related to antibiotic resistance control in the field of human and veterinary medicine and agriculture. One of important activities is education of all those who prescribe, release and consume antibiotics. Public campaigns take place in Croatia since 2008 and education of health care professionals is a big challenge that requires improvement in undergraduate, postgraduate and continuous medical education programs. In March 2014 the VIII. Croatian symposium on antibiotic resistance in Zagreb was attended by a great number of experts from Croatia and abroad. High quality presentations and discussions demonstrated that antibiotic resistance awareness is rising and that with joint efforts we may succeed in slowing down the spread of resistance and buying time for development of new antimicrobial agents or alternative approaches in prevention and treatment of infectious diseases.

Arjana Tambić Andrašević

President of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia

**REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U
2014. GODINI
*ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2014***

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:

U skladu s akcijskim planom Svjetske zdravstvene organizacije te hrvatskim Nacionalnim programom kontrole širenja otpornosti bakterija na antibiotike, 2009. – 2014. praćenje nacionalnih stopa rezistencije je ključna aktivnost na kojoj se zasnivaju daljnje aktivnosti nacionalnog programa. Tako je poznavanje nacionalnih stopa rezistencije izuzetno bitno za pisanje nacionalnih smjernica o racionalnoj uporabi antibiotika. Nadalje, ovi se podaci često koriste u javnim kampanjama i na stručnim skupovima kako bi se domaća i međunarodna javnost upoznala sa situacijom u Hrvatskoj, a praćenje rezistencije je često i ključno za sudjelovanje u međunarodnim projektima. Praćenje rezistencije na antibiotike u Hrvatskoj provode 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” uz snažnu podršku Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Od samog početka praćenja rezistencije uvedena je vanjska kontrola laboratorijskog testiranja osjetljivosti na antibiotike te edukacija o pravilnom izvođenju testova i detekciji novih mehanizama rezistencije kroz redovite tečajeve, što osigurava visoki stupanj međulaboratorijske standardizacije i usklađenost s aktualnim međunarodnim standardima za izvođenje i interpretaciju testova osjetljivosti. Izolati rijetkog i neuobičajenog fenotipa šalju se u referentni centar na retestiranje i daljnju karakterizaciju što omogućuje pravodobno uočavanje novih mehanizama rezistencije. Rezultati provođenja vanjske kontrole i retestiranja izolata neuobičajenog fenotipa prikazani su u zasebnim poglavljima, no bitno je napomenuti da ovakav cjeloviti pristup praćenju rezistencije osigurava visoku vjerodostojnost rezultata o stopama rezistencije prikazanih u ovom poglavlju.

INTRODUCTION:

According to the world Health Organization Action Plan and the Croatian National strategy for antibiotic resistance control, 2009 – 2014 antibiotic resistance surveillance is a crucial activity that serves as basis for other national activities. Knowing national antibiotic resistance rates is very important when developing national guidelines on the use of antibiotics and also these data are frequently used in public campaigns and professional meetings. That way antibiotic resistance situation in Croatia is well known nationally and internationally and having resistance data is frequently important for international collaboration and participation in international projects. In Croatia, antibiotic resistance surveillance is conducted by 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” with the support of the Croatian Society for Clinical Microbiology of the Croatian Medical Assembly. Since the very beginning of data collection an external quality control and continuous education on sensitivity testing through regular courses were introduced and this assures high level of interlaboratory standardization and compliance with updates of international standards. Isolates of rare and unusual phenotypes are sent to the reference center for retesting and further characterization which enables timely notification of novel resistance mechanisms. Results of external quality control exercises and alert organisms testing are presented in separate chapters but it is important to note that all these activities together guarantee high reliability of resistance data presented in this chapter.

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 31.12.2014.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 31.12.2014. Podatke za 2014.g. podnjelo je 38 centara (popis u legendi za tablice), što obuhvaća >90% populacije u Hrvatskoj. Ove godine podaci za Bolnicu za plućne bolesti i TBC u Klenovniku su prikazani zajedno s podacima ZZJZ Varaždinske županije, a podaci za Opću županijsku bolnicu u Pakracu su prikazani zajedno s podacima Opće županijske bolnice Požega.

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 dogovorenim 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 2014.g. korišteni su za testiranje i interpretaciju nalaza standardi europskog odbora, European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) standardi (verzija 4.0). 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.

U sklopu European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) projekta, a potom EARS-Net programa Odbor posebno obrađuje rezistenciju u invazivnih izolata (iz krvi i likvora) bakterijskih vrsta *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Za ove izolate RC za praćenje rezistencije prikuplja i obrađuje demografske podatke pacijenata, a 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*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter baumannii* u Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević". RC za praćenje rezistencije šalje podatke o invazivnim izolatima u The European Surveillance System (Tessy) Europskog centra za kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Control", ECDC). Podaci o invazivnim izolatima od početka praćenja do 2014.g. prikazani su u zasebnom poglavlju ove publikacije.

Od 2001.g., uključivanjem u europski projekt European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), a potom i ESAC-Net, Hrvatska prati potrošnju antibiotika izraženu u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika dnevno (DDD/TID). Podaci o bolničkoj i izvanbolničkoj potrošnji antimikrobnih lijekova se također šalju u Tessy sustav ECDC-a. Podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj u 2014.g. su objavljeni kao posebno poglavlje ove publikacije, a uključuju i detaljniju analizu bolničke potrošnje antibiotika koja se detaljnije počela pratiti od 2006.g. u sklopu APUA Croatia inicijative i u skladu s naputcima ISKRA-e.

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 multiplorezistentnih 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.

U 2014.g. u tromjesečnom razdoblju prikupljani su primoizolati *Staphylococcus aureus* koji su detaljnije obrađivani u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju KBC Zagreb. Detaljna analiza izolata sa svrhom procjene učestalosti izvanbolničkih MRSA još je u tijeku te će izvješće biti uključeno u publikaciju sljedeće godine.

MATERIALS AND METHODS:

Global surveillance

Global antibiotic resistance surveillance includes all clinical isolates of designated bacterial species isolated from 1 October till 31 December, 2014. Data on group A streptococci, salmonellae, shigellae and anaerobic bacteria are collected throughout the year, from 1 January to 31 December, 2014 due to the small number of isolates. In 2014 thirtyeight 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%. This year data for the Hospital for lung diseases and TB in Klenovnik are presented together with Public Health Institute Varaždin data and data for General hospital in Pakrac are presented together with General Hospital Požega data.

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*, *A. baumannii* 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 the 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 and / 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 2014 EUCAST standards (version 4.0) 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 a separate chapter of this publication.

Data on invasive isolates (isolates from blood and cerebrospinal fluid) of *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were first collected within the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) project and afterwards within the EARS-Net program. For these isolates Reference center (RC) for resistance surveillance collects and analyses patient demographic data and 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*, *K. pneumoniae* and *A. baumannii* are sent to the Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”. RC for resistance surveillance is obliged to send Croatian resistance data to The European Surveillance System (Tessy), a global European Center for Disease Control (ECDC) surveillance network. Data on invasive isolates from the beginning of surveillance until 2014 are presented in a separate chapter of this publication.

Croatia started to analyze antibiotic consumption data expressed as defined daily doses per thousand inhabitants daily (DDD/TID) in 2001 after joining first the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) project and afterwards the ESAC-Net program. Data on hospital and ambulatory antibiotic consumption are regularly sent to ECDC Tessy. Antibiotic consumption data for 2014 are presented in a separate chapter of this publication and they also include a more detailed analysis of antibiotic consumption in hospitals which was initiated by the APUA Croatia Chapter in 2006 and is in line with ISKRA requirements.

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.

During the three months surveillance period in 2014 first isolates of *Staphylococcus aureus* were collected for analysis at the Institute for Clinical and Molecular Microbiology, Clinical Hospital Centre Zagreb. Detailed analysis focusing on estimation of the community-acquired MRSA incidence is in process and findings of this study will be included in the next year report.

REZULTATI

U praćenju rezistencije u 2014.g. sudjelovalo je 38 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 centralnom laboratoriju 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 je za *E. coli* prikazao rezultate za razdoblje 1.10. – 31.12.2014., a za ostale vrste za cijelu godinu
- KA ZZJZ je za *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* spp. i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PŽ ZZJZ je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* i *Salmonella* spp. prikazao rezultate za cijelu godinu
- ČK ZZJZ je za *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PU ZZJZ je za *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- VK ZZJZ je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu (izolati iz OB Vinkovci)
- SB ZZJZ je za *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- ZD ZZJZ je za *S. pneumoniae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- ZG KBM je za *S. pneumoniae*, *H. influenzae* i *Salmonella* spp. prikazala rezultate za cijelu godinu
- ZG KIB je za *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli* prikazala rezultate za razdoblje 1.10. – 31.12.2014.
- ZG KBSD je za *S. pneumoniae* prikazala rezultate za cijelu godinu
- KT MAGD je za sve vrste prikazala rezultate za cijelu godinu

Ove godine je samo jedan laboratorij prijavio samo jedan izolat šigele:

- ZG KIB – 1 izolat *Sh. flexneri*

U 2014.g. ukupno je obrađeno 954 anaerobnih bakterija, 526 gram-pozitivnih i 428 gram-negativnih anaeroba iz 19 centara: ČK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (16), gram-negativni anaerobi (22); KA OB gram-pozitivni anaerobi (33), gram-negativni anaerobi (25); KC ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (2), gram-negativni anaerobi (1); OG OB gram-pozitivni anaerobi (7), gram-negativni anaerobi (6); OS ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (9); PU ZZJZ gram-negativni anaerobi (4); RI KBC gram-pozitivni anaerobi (30), gram-negativni anaerobi (19); SB ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (19), gram-negativni anaerobi (9); SK ZZJZ

gram-negativni anaerobi (3); ST KBC gram-pozitivni anaerobi (101), gram-negativni anaerobi (105); ŠI ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (24), gram-negativni anaerobi (23); VK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (8); VT ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (7); VŽ ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (118), gram-negativni anaerobi (53); ZD ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (14), gram-negativni anaerobi (23); ZG KBM gram-pozitivni anaerobi (11), gram-negativni anaerobi (15); ZG KIB gram-pozitivni anaerobi (11), gram-negativni anaerobi (16); ZG KDB gram-pozitivni anaerobi (46), gram-negativni anaerobi (34); ZG KBSD gram-pozitivni anaerobi (89), gram-negativni anaerobi (46).

RESULTS

Thirtyeight centers took part in antibiotic resistance surveillance in Croatia in 2014. 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 reliable.

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 reported data for *E. coli* for the period 1.10. – 31.12.2014., and for all the other species data were reported for the whole year
- KA ZZJZ reported data for *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* spp. and *A. baumannii* for the whole year
- PŽ ZZJZ reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecalis*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *Salmonella* spp. for the whole year
- ČK ZZJZ reported data for *A. baumannii* for the whole year
- PU ZZJZ reported data for *H. influenzae* and *A. baumannii* for the whole year
- VK ZZJZ reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *H. influenzae* and *A. baumannii* for the whole year (isolates from OB Vinkovci)
- SB ZZJZ reported data for *H. influenzae* for the whole year
- ZD ZZJZ reported data for *S. pneumoniae* for the whole year
- ZG KBM reported data for *S. pneumoniae*, *H. influenzae* and *Salmonella* spp. for the whole year
- ZG KIB reported data for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* for the period 1.10. – 31.12.2014.
- ZG KBSD reported data for *S. pneumoniae* for the whole year
- KT MAGD reported data for all species for the whole year

This year only one laboratory reported one shigella isolate.

- ZG KIB – 1 *Sh. flexneri* isolate

In 2014 altogether 954 anaerobic bacteria were isolated, 526 gram-positives and 428 gram-negatives. They were isolated in 19 centers: ČK ZZJZ gram-positive anaerobes (16), gram-negative anaerobes (22); KA OB gram-positive anaerobes (33), gram-negative anaerobes (25); KC ZZJZ gram-positive anaerobes (2), gram-negative anaerobes (1); OG OB gram-positive anaerobes (7), gram-negative anaerobes (6); OS ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (9);

PU ZZJZ gram-negative anaerobes (4); RI KBC gram-positive anaerobes (30), gram-negative anaerobes (19); SB ZZJZ gram-positive anaerobes (19), gram-negative anaerobes (9); SK ZZJZ gram-negative anaerobes (3); ST KBC gram-positive anaerobes (101), gram-negative anaerobes (105); ŠI ZZJZ gram-positive anaerobes (24), gram-negative anaerobes (23); VK ZZJZ gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (8); VT ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (7); VŽ ZZJZ gram-positive anaerobes (118), gram-negative anaerobes (53); ZD ZZJZ gram-positive anaerobes (14), gram-negative anaerobes (23); ZG KBM gram-positive anaerobes (11), gram-negative anaerobes (15); ZG KIB gram-positive anaerobes (11), gram-negative anaerobes (16); ZG KDB gram-positive anaerobes (46), gram-negative anaerobes (34); ZG KBSD gram-positive anaerobes (89), gram-negative anaerobes (46).

DISKUSIJA

Grlobolja uzrokovana beta-hemolitičkim streptokokom grupe A (BHS-A) je najčešća bakterijska infekcija gornjih dišnih puteva. S obzirom da još nije opisana rezistencija BHS-A na penicilin, ovaj je antibiotik prvi lijek izbora u liječenju streptokoknih infekcija. Makrolidi su alternativa penicilinu u osoba preosjetljivih na penicilin, no 9% BHS-A su rezistentni na makrolide. Stope rezistencije se nisu značajnije mijenjale prethodnih godina (13% u 2008. godini, 9% u 2009. godini, 8% u 2010. godini, 7% u 2011. godini, 9% u 2012. godini, 10% u 2013.g.). Rezistencija na klindamicin je bila konstitutivna u 5% izolata, a inducibilna u 1% izolata, što je slično prošlogodišnjim stopama (4% i 1%), no prema EUCAST standardima za 2014.g. izolati s inducibilnom rezistencijom su se počeli izdavati kao rezistentni na klindamicin, dok su se do 2014.g. izdavali kao osjetljivi uz opasku da se tijekom dulje terapije može razviti rezistencija na klindamicin.

Najviše antibiotika se troši na infekcije dišnih puteva iako su one pretežno virusne etiologije. Pneumokoki, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catharalis* mogu uzrokovati upalu srednjeg uha, izvanbolničku pneumoniju i sinusitis, ali često se nalaze i kao dio fiziološke mikrobiote na sluznici gornjih dišnih puteva u zdravih ljudi. Izolacija ovih uzročnika iz briseva nazofarinksa nema, stoga, dobru prediktivnu vrijednost i brisevi nazofarinksa se ne preporučuju kao uzorci za dijagnosticiranje etiologije infekcija gornjih dišnih puteva. Izolati pneumokoka i hemofilusa opisani u ovom poglavlju potječu pretežno iz briseva nazofarinksa te predstavljaju pretežno kolonizirajuću mikrobiotu, koja često pokazuje veće stope rezistencije negoli invazivni pripadnici istih bakterijskih vrsta. Rezistencija invazivnih pneumokoka opisana je u poglavlju o invazivnim izolatima i mjerodavnija je za primjenu antimikrobne terapije. Stope rezistencije u pneumokoka koji koloniziraju sluznicu nazofarinksa imaju, međutim, epidemiološko značenje jer ukazuju na trendove u širenju rezistencije. Parenteralni penicilin je još uvijek lijek izbora u liječenju pneumokoknih pneumonija jer visoka rezistencija na penicilin iznosi samo 3%. Još 21% pneumokoka pokazuje intermedijarnu rezistenciju te smanjena osjetljivost na penicilin iznosi ukupno 24%, što kompromitira uporabu oralnog penicilina u liječenju pneumonija ili upala uha. Infekcije izvan središnjeg živčanog sustava uzrokovane izolatima intermedijarne osjetljivosti na penicilin mogu se liječiti parenteralnim penicilinom u dozama prilagođenima visini minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK). Prema rasponu MIK-ova penicilina registriranih u 2014.g. 98% pneumokoka će reagirati na dozu od 6x2.4g (6x4MIU), 93% pneumokoka će reagirati na dozu od 4x2.4g (4x4MIU), a 86% pneumokoka će reagirati na dozu od 4x1.2g (4x2MIU). Zbog povoljnijih farmakodinamskih osobina i dobre djelotvornosti na pneumokoke i hemofiluse, amoksisilin/ampicilin se češće od penicilina upotrebljava u liječenju upale uha, sinusitisa i pneumonija. EUCAST standardi imaju oštrije granične koncentracije za ampicilin negoli američki standardi te smo prelaskom na EUCAST počeli registrirati veći postotak na ampicilin visoko (3%) i intermedijarno (11%) rezistentih pneumokoka, što se vjerojatno može nadvladati primjenom viših doza ampicilina. Prelaskom na EUCAST počeli su se primjenjivati i oštriji kriteriji za detekciju rezistencije hemofilusa na ampicilin te se lagani porast rezistencije nakon 2010.g. može dijelom pripisati i promjeni standarda (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., 17% u 2013.g. te 14% u 2014.g.). Rezistencija pneumokoka na

makrolide (34%) je nešto niža negoli prethodne godine (37%), a rezistencija na tetracikline se smanjila na 22%. Rezistencija na ko-trimoksazol (29%) je slična prošlogodišnjoj, iako dugoročno gledajući i ona pokazuje trend pada (43% u 2010.g., 35% u 2011.g., 29% u 2012.g., 27% u 2013.g., 29% u 2014.g.). Otpornost pneumokoka na respiratorne kinolone je još uvijek niska (1%).

Staphylococcus aureus je značajan patogen kako u izvanbolničkoj tako i u bolničkoj sredini. Sojevi rezistentni na meticilin (MRSA) su istovremeno rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina), a često pokazuju vezanu rezistenciju i na druge klase antibiotika. Udio MRSA sojeva je do 2010.g. iznosio više od 20%, a onda je, sljedeći trend pada MRSA u većini europskih zemalja, pao na 12% u 2013. i 2014.g. (25% u 2007. g., 26% u 2008. g., 21% u 2009. g., 16% u 2010. g., 14% u 2011. g., 13% u 2012. g., 12% u 2013.g. i 2014.g.). Neki centri su uočili porast MRSA, ali to pripisuju uvođenju nadzornih uzoraka čime otkrivaju više kliconoša negoli prethodnih godina. MRSA sojevi u izvanbolničkoj populaciji su još uvijek rijetki u Europi, a vjerojatno i u Hrvatskoj. U 2014.g. prikupljeni su izolati MRSA s epidemiološkim podacima kako bi se detaljnije obradili i pouzdanije procijenio udio izvanbolničkih MRSA. U 2014.g. po prvi puta se kod stafilokoka odvojeno prikazivala inducibilna od konstitutivne rezistencije na klindamicin. Činjenica da 16% MRSA pokazuje inducibilnu rezistenciju na klindamicin, osobinu karakterističnu za izvanbolničke MRSA sojeve, ukazuje da je udio izvanbolničkih MRSA možda viši od očekivanog. Na to ukazuje i daljnji pad rezistencije na gentamicin (91% u 2006.g., 81% u 2009.g., 77% u 2010.g., 69% u 2011.g., 64% u 2012.g., 59% u 2013.g., 43% u 2014.g.). Rezistencija na linezolid i vankomicin nije uočena, a distribucija MIK-ova vankomicina je slična prošlogodišnjoj uz i dalje visok udio sojeva s vrijednošću MIK-a od 2.0 mg/L (16%).

Osjetljivost enterokoka je podjednaka kao prethodnih godina. Rezistencija na vankomicin nije problem u *E.faecalis*, ali je i dalje u laganom porastu u izolata *E. faecium* (VRE) (1% u 2012.g., 5% u 2013.g., 7% u 2014.g.). Ovi sojevi su najčešći u zagrebačkim centrima i zasada nisu prošireni cijelom Hrvatskom. U 2014.g. EUCAST je uveo testiranje osjetljivosti enterokoka na kinolone, s tim da se disk difuzijom testira osjetljivost na norfloksacin kao indikator osjetljivosti na ciprofloksacin i levofloksacin. Rezistencija na kinolone u *E.faecalis* iznosi 20%, a u *E.faecium* 78%.

Enterobakterije su vrlo česti uzročnici izvanbolničkih i bolničkih infekcija, ali su ujedno i sastavni dio fiziološke mikrobiote te je izuzetno teško kontrolirati širenje rezistentnih mutanti u općoj populaciji. Posljednjih nekoliko godina u fokusu pažnje internacionalne medicinske javnosti su enterobakterije otporne na karbapeneme. *Escherichia coli* je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava. Rezistencije ove bakterije je uobičajeno visoka na ampicilin (47%), dodavanje inhibitora beta-laktamaza uvelike pomaže no u 2014.g. EUCAST je po prvi puta razdvojio interpretaciju osjetljivosti na amoksicilin s klavulanskom kiselinom ovisno o kliničkoj slici. Većina laboratorija (28 od 38) je prihvatila ovakav dvostruki način izvještavanja te prvi odvojeni podaci ukazuju da je rezistencija na ko-amoksiklav 7% ako se računa na liječenje nekomplikiranih uroinfekcija a 16% ako se računa na liječenje sistemnih infekcija. Do sada uobičajena stopa rezistencije na ko-amoksiklav (7% u 2013.g.) je, izgleda primjenjivija na nekomplikirane uroinfekcije, dok se stopa rezistencije za sistemske infekcije značajno povećala, na što je većinom utjecala metodološka izmjena standarda. Procjena visine rezistencije na ko-amoksiklav će biti pouzdanija sljedeće godine kad će vjerojatno veći broj laboratorija usvojiti dvostruku interpretaciju. Rezistencija na ostale antibiotike se nije značajnije mijenjala osim što

je rezistencija na kinolone dostigla 17% (14% u 2012. i 2013.g.), a i udio izolata otpornih na cefalosporine 3. generacije se lagano povisio (3% cefepim do 7% cefiksim u 2013.g. te 5% cefepim i ceftibuten do 7% ceftriakson u 2014.). Rezistencija na ko-trimoksazol (26%) je i dalje visoka, a na nitrofurantoin (3%) niska. Do nedavno gotovo isključivi mehanizam rezistencije na 3. generaciju cefalosporina u *E.coli* je bila proizvodnja beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases, ESBL") no sve su učestaliji izolati s plazmidskim AmpC cefalosporinazama. Stope rezistencije se nisu značajnije mijenjale niti u ostalih enterobakterija. *Proteus mirabilis* još uvijek izaziva pretežno izvanbolničke infekcije i prirodno bi trebao biti dobro osjetljiva bakterijska vrsta na sve beta-laktamske antibiotike usmjerene na gram-negativne bakterije. Nažalost, rezistencija na ampicilin iznosi 43%, na ko-amoksiklav 18%, piperacilin/tazobaktam 2%, a cefalosporine 3.generacije 15% do 17% i cefepim 3%, što se ne razlikuje bitno od prošlogodišnjih stopa. Rezistencija na kinolone (21%), gentamicin (19%) i ko-trimoksazol (36%) je također podjednaka prošlogodišnjim stopama. Zbog svoje urođene otpornosti na kolistin, tigeciklin te niže osjetljivosti na imipenem *Proteus mirabilis* i drugi *Proteus* spp. bi u budućnosti mogli predstavljati sve veći problem, naročito kod uroloških bolesnika i infekcija povezanih s bolničkom skrbi.

Klepsijele i enterobakteri su najčešće bolnički patogeni s očekivano višim stopama rezistencije. Rezistencija *K. pneumoniae* na cefalosporine 3.generacije (20% za ceftibuten do 37% za ceftriakson) je u laganom porastu, a značajan porast rezistencije na ko-amoksiklav (25% u 2013.g. i 35% u 2014.g.) je vjerojatno i odraz promjene EUCAST standarda za ko-amoksiklav i sistemne infekcije koji je nešto oštriji od 2014.g. U 2014.g. broj klepsijela rezistentnih na karbapeneme je po prvi puta dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije na imipenem i meropenem (1% rezistentnih i 1% intermedijarnih izolata). Iako svi ti izolati ne proizvode nužno karbapenemaze (vidi poglavlje o izolatima posebnog značaja), širenje ovakvih izolata predstavlja veliku opasnost za uspješno liječenje infektivnih bolesti. Stopa rezistencije enterobaktera na imipenem i meropenem postala je vidljiva već 2013.g. (1%), a i ove godine se prikazuje kao 1% rezistencije na meropenem. Stope rezistencije na cefalosporine 3. generacije (12% za cefepim do 27% za cefiksim), kinolone (13%), gentamicin (14%) i ko-trimoksazol (18%) se nisu značajnije promijenile u odnosu na prethodnu godinu.

U Hrvatskoj i nadalje najveći problem predstavljaju multiplerezistentni nonfermentori *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Neosjetljivost *P.aeruginosa* na imipenem (18%) i meropenem (20%) je u laganom porastu, a na piperacilin/tazobaktam (12%) u laganom padu. Najnižu rezistenciju *P.aeruginosa* pokazuje i dalje na cefepim (9%) i amikacin (9%). Rezistencija na karbapeneme kod *A. baumannii* se naglo proširila od 2008.g. diljem Hrvatske i u 2014.g. neosjetljivost na imipenem iznosi 82%, a na meropenem 83%. Neosjetljivost na ampicilin/sulbaktam je u porastu (33% u 2013.g. i 43% u 2014.g.). Iako su registrirani pojedinačni izolati acinetobaktera i pseudomonasa rezistentni na kolistin, to se još ne prikazuje kao postotak rezistencije.

Rezistencija salmonella na ampicilin (14%) je nešto viša od dosadašnjih (10%) što može biti odraz lokalnih epidemija. ESBL sojevi su i dalje rijetki među salmonelama i još uvijek se ne prikazuju kao postotak rezistencije na cefalosporine 3. generacije. Do sada je osjetljivost salmonela na ciprofloksacin na razini Hrvatske bila 100%, a

na nalidiksičnu kiselinu, koja je bolji pokazatelj niske razine rezistencije na kinolone, do 2%. Od 2014.g. EUCAST je uveo testiranje osjetljivosti na kinolone (ciprofloksacin) preko pefloksacinskog diska što je rezultiralo stopom rezistencije na ciprofloksacin od 2%. To je vjerojatno učinak promjene standarda, a ne stvarni porast rezistencije. Rezistencija na ko-trimoksazol je i nadalje niska (2%).

Rezistencija u *Campylobacter coli* i *Campylobacter jejuni* se prati od 2013.g. Rezistencija na ciprofloksacin iznosi 54% i 49%, na eritromicin 2% i 3%, a na tetraciklin 20% za obje vrste.

Tijekom cijele 2014.g. registriran je samo 1 izolat šigela, *Shigella flexneri*, rezistentna na ampicilin, ko-amoksiklav i kotrimoksazol, a osjetljiva na cefalosporine 3. generacije i ciprofloksacin.

Tijekom 2014.g. prijavljeno je znatno više anaeroba, ali se stope rezistencije nisu značajnije mijenjale. Među gram-negativnim anaerobima rezistencija je visoka na penicilin (74%) i klindamicin (25%), a kod gram-pozitivnih anaeroba rezistencija je visoka na metronidazol (53%). Izolati rezistentni na ko-amoksiklav, piperacilin/tazobaktam i ertapenem su rijetki.

DISCUSSION

Streptococcal sorethroat is the most common bacterial upper respiratory tract infection. As resistance to penicillin in group A streptococci (GAS) has not yet been described, penicillin is a drug of first choice in treating streptococcal infections. Macrolides are alternative therapy in patients with hypersensitivity to penicillin but 9% of GAS are resistant to macrolides. Macrolide resistance rates did not change significantly over the past few years (13% in 2008, 9% in 2009, 8% in 2010, 7% in 2011, 9% in 2012, 10% in 2013). Resistance to clindamycin was constitutive in 5% and inducible in 1% of isolates which is similar to last year results (4% and 1%). According to the 2014 update of the EUCAST standards isolates with inducible clindamycin resistance should be reported as resistant to clindamycin, while up to 2014 these isolates were reported as sensitive to clindamycin with a note that prolonged therapy can lead to resistance.

Although upper respiratory tract infections are predominately viral in origin, most antibiotics are used for this indication. Pneumococci, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catharalis* can cause acute otitis media, community acquired pneumonia and sinusitis, but are frequently found as part of the normal microbiota of the upper respiratory tract in healthy individuals. Finding these isolates in nasopharyngeal swabs has, therefore, low predictive value and nasopharyngeal swabs are not recommended samples for diagnosing aetiology of upper respiratory tract infections. Most of the pneumococcal and haemophilus isolates reported in this chapter are from nasopharyngeal swabs and aspirates and therefore represent colonizing organisms which usually have higher resistance rates than invasive isolates. Resistance in invasive isolates is described in a separate chapter of this publication and is more relevant for choosing adequate empirical antibiotic therapy. Resistance rate in colonizing isolates are, however, important for epidemiological surveillance and can indicate trends in antibiotic resistance. Parenteral penicillin is still a drug of first choice for treating pneumococcal pneumonia as high level resistance is 3%. Another 21% of pneumococci demonstrate intermediate resistance so that the rate of penicillin non-susceptibility is 24% which compromises the use of oral penicillin for treatment of pneumonia or acute otitis media. Infections caused by penicillin intermediately resistant pneumococci that do not involve central nervous system can still be treated with parenteral penicillin if dosing is adjusted to the minimal inhibitory concentration (MIC) of the isolate. According to the MIC range of pneumococci isolated in 2014, 98% of pneumococci will be covered by 6x2.4g (6x4MIU) dosing, 93% by 4x2.4g (4x4MIU) dosing and 86% by 4x1.2g (4x2MIU) dosing. Due to the better pharmacodynamic characteristics and good activity against pneumococci and haemophilus amoxicillin / ampicillin is used in treatment of acute otitis media, sinusitis and pneumonia more frequently than penicillin. EUCAST standards have more rigorous breakpoint concentrations for ampicillin than American standards so when switching to EUCAST we started reporting higher proportions of ampicillin resistant (3%) and intermediate (11%) pneumococci which can probably be overcome by higher ampicillin dosing. When switching to EUCAST we started to apply more rigorous ampicillin breakpoints for haemophilus as well and the slight increase in ampicillin resistance after 2010 can partially be attributed to the change of standards (9% in 2006, 11% in 2007, 8% in 2008, 10% in 2009, 11% in 2010, 13% in 2011 and 2012, 17% in 2013 and 14% in 2014). Pneumococcal

resistance to macrolides (34%) is somewhat lower than in the previous year (37%) and resistance to tetracycline decreased to 22%. Resistance to co-trimoxazole (29%) is similar to the last year result but it shows decreasing trend (43% in 2010, 35% in 2011, 29% in 2012, 27% in 2013, 29% in 2014). Resistance of pneumococci to respiratory quinolones is still low (1%).

Staphylococcus aureus is an important pathogen causing both community and hospital acquired infections. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates are resistant to all beta-lactam antibiotics (except some novel cephalosporins) and frequently show associated resistance to other antibiotic classes. MRSA rates in Croatia were over 20% for a long time and since 2010, following a decreasing trend in other European countries, MRSA rates came down to 12% in 2013 and 2014 (25% in 2007, 26% in 2008, 21% in 2009, 16% in 2010, 14% in 2011, 13% in 2012, 12% in 2013 and 2014). Some centers reported increase in MRSA rates but this can be attributed to the introduction of active screening and higher detection of MRSA carriers. In Europe and probably in Croatia as well, MRSA isolates are still rare in the community. In 2014 we collected MRSA isolates together with patient demographic data with a goal to estimate the incidence of community acquired MRSA (CA-MRSA) in Croatia. In 2014 we introduced separate reporting for inducible and constitutive clindamycin resistance. As inducible clindamycin resistance is frequently seen in CA-MRSA, the high proportion of MRSA isolates with inducible clindamycin resistance (16%) indicates that proportion of CA-MRSA may be higher than expected. This is also indicated by the decrease in gentamicin resistance (91% in 2006, 81% in 2009, 77% in 2010, 69% in 2011, 64% in 2012, 59% in 2013, 43% in 2014). Resistance to linezolid and vancomycin was not recorded and vancomycin MIC distribution is similar to the last year results with high rate of isolates showing MIC of 2.0 mg/L (16%).

Sensitivity of enterococci is similar as reported previously. Resistance to vancomycin is not a problem in *E. faecalis* but is slightly increasing in *E. faecium* (VRE) strains (1% in 2012, 5% in 2013, 7% in 2014). These isolates are mostly recorded in Zagreb centers and are not widely spread throughout the country as yet. In 2014 EUCAST introduced testing sensitivity of enterococci to the quinolones with norfloxacin disk serving as an indicator of sensitivity to ciprofloxacin and levofloxacin. Quinolone resistance in *E. faecalis* is 20%, and in *E. faecium* 78%.

Enterobacteriaceae are frequently causing community and hospital acquired infections but are at the same time essential part of the normal human microbiota which makes control of their spreading extremely difficult. In the last years international medical community has greatly focused their efforts on controlling the spread of carbapenem resistant enterobacteriaceae. *Escherichia coli* is the most common pathogen causing urinary tract infections (UTI). Resistance to ampicillin (47%) is high but this is greatly overcome by addition of a beta-lactamase inhibitor such as clavulanic acid. In 2014 EUCAST introduced two different interpretations of amoxicillin/clavulanic acid sensitivity which are based on clinical presentation. Most laboratories (28 out of 38) accepted such dual way of reporting and first aggregated report indicates that resistance to co-amoxiclav is 7% for uncomplicated UTI and 16% for systemic infections. The usual co-amoxiclav resistance rate reported until 2014 (7% in 2013) seems to correlate well with the resistance rate for uncomplicated UTI. Resistance rate for systemic infections increased significantly in 2014 which is mostly influenced by the change in standard of interpretation. Estimate of co-amoxiclav resistance in Croatia will probably be more reliable next year as more laboratories will adopt dual interpretation for co-amoxiclav sensitivity

testing. Resistance rates for other antibiotics did not change much except that quinolone resistance reached 17% (14% in 2012 and 2013) and proportion of isolates resistant to 3rd generation cephalosporins slightly increased (3% cefepim to 7% cefixime in 2013 and 5% cefepime and ceftibuten to 7% ceftriaxone in 2014). Resistance to co-trimoxazole (26%) is still high and to nitrofurantoin (3%) low. Until recently resistance to 3rd generation cephalosporins in *E. coli* was almost exclusively mediated by production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL) but plasmid mediated AmpC cephalosporinases are becoming more frequent. Resistance rates did not change significantly in other enterobacteriaceae either. *Proteus mirabilis* is still predominately a community acquired pathogen and wild type organisms are sensitive to all beta-lactams designed for gram-negatives. Unfortunately, resistance to ampicillin is 43%, co-amoxiclav 18%, piperacillin/tazobactam 2%, 3rd generation cephalosporins 15% to 17% and cefepime 3%, which is not significantly different from the last year rates. Resistance to quinolones (21%), gentamicin (19%) and co-trimoxazole (36%) is also similar to last year rates. Due to its innate resistance to colistin, tygecycline and low sensitivity to imipenem *Proteus mirabilis* and *Proteus* spp. may pose a growing problem in the future, especially in urology patients and in health care associated infections.

Klebsiellae and *Enterobacter* spp. are usually nosocomial pathogens with higher rates of resistance. *K. pneumoniae* resistance to 3rd generation cephalosporins (20% ceftibuten to 37% ceftriaxone) is slightly increasing and significant increase in co-amoxiclav resistance (25% in 2013 and 35% in 2014) is probably a reflection of the change in EUCAST standards for co-amoxiclav and systemic infections. In 2014 the number of carbapenem resistant klebsiellae for the first time reached the level visible as percentage of resistance to imipenem and meropenem (1% resistant and 1% intermediate isolates). Although not all of these strains produce carbapenemases (see chapter on alert organisms testing) the spread of such isolates is a major threat for successful treatment of infectious diseases. In *Enterobacter* spp. resistance to imipenem and meropenem first became visible in 2013 (1%) and this year 1% resistance was recorded for meropenem. Resistance rates to 3rd generation cephalosporins (12% cefepime to 27% cefixime), quinolones (13%), gentamicin (14%) and co-trimoxazole (18%) did not change significantly as compared to the last year.

Multiply resistant nonfermentative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* still present the major problem in Croatia. Non-susceptibility of *P. aeruginosa* to imipenem (18%) and meropenem (20%) is slightly increasing and to piperacillin/tazobactam (12%) is slightly decreasing. Lowest resistance rates are recorded cefepime and amikacin (9%). Carbapenem resistance in *A. baumannii* has rapidly spread throughout Croatia since 2008 and in 2014 non-susceptibility to imipenem is 82%, and to meropenem 83%. Non-susceptibility to ampicillin/sulbactam is increasing (33% in 2013 and 43% in 2014). Only sporadic acinetobacter and pseudomonas isolates demonstrate colistin resistance and this did not reach visible resistance rate.

Ampicillin resistance in salmonellae (14%) is somewhat higher than the rates recorded previously (10%) which may be a reflection of a local outbreak. ESBL isolates are still rare among salmonellae and this is still not visible as resistance to 3rd generation cephalosporins at the national level. Until now susceptibility of

salmonellae to ciprofloxacin in Croatia was 100% with 2% resistance to nalidixic acid, which is an indicator of low level resistance to quinolones. Since 2014 EUCAST introduced the use of norfloxacin disk as an indicator of susceptibility to ciprofloxacin which resulted in a ciprofloxacin resistance rate of 2%. This is probably due to the change of standard and not the real increase in ciprofloxacin resistance. Resistance to co-trimoxazole is still low (2%).

Resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* is reported since 2013. Resistance to ciprofloxacin is 54% and 49%, erythromycin 2% and 3%, and tetracycline 20% for both species.

During 2014 only one shigella isolate was reported, *Shigella flexneri*, resistant to ampicillin, co-amoxiklav and co-trimoxazole and sensitive to 3rd generation cephalosporins and ciprofloxacin.

In 2014 higher number of anaerobic bacteria was reported but resistance rates did not change much. High rates of resistance to penicillin (74%) and clindamycin (25%) were recorded in gram-negative anaerobes, and in gram-positive anaerobes resistance was high to metronidazol (53%). Isolates resistant to co-amoxiclave, piperacillin/tazobactam and ertapenem were only rarely reported.

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>
KR ZZJZ*	<i>ZZJZ Krapinsko-zagorske županije, Krapina</i>
KT MAGD.	<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 ZZJZ	<i>ZZJZ Vukovarsko-srijemske županije, Vinkovci</i>
VT ZZJZ	<i>ZZJZ «Sveti Rok», Virovitičko-podravska županija, 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>
ZGKBCSM*****	<i>Klinički bolnički centar «Sestre milosrdnice», Zagreb</i>
ZG KZT	<i>Klinika za traumatologiju, Zagreb</i>
ZG KIB	<i>Klinika za infektivne bolesti «Dr. Fran 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 SYNLAB	<i>Poliklinika, Zagreb</i>

* uključuje podatke i za: Opću bolnicu Zabok

** uključuje podatke i za: Opću županijsku bolnicu, Pakrac

*** uključuje podatke i za: Bolnicu za plućne bolesti i TBC, Klenovnik

**** 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_{parenteral}	penicillin parenteral
P_{oral}	penicillin oral
AMP	ampicillin
AMC sistemna infekcija	amoxicillin + clavulanic acid systemic infection
AMC nekomplicirana IMS	amoxicillin + clavulanic acid uncomplicated UTI
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
GM30	gentamicin "high level resistance"
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*

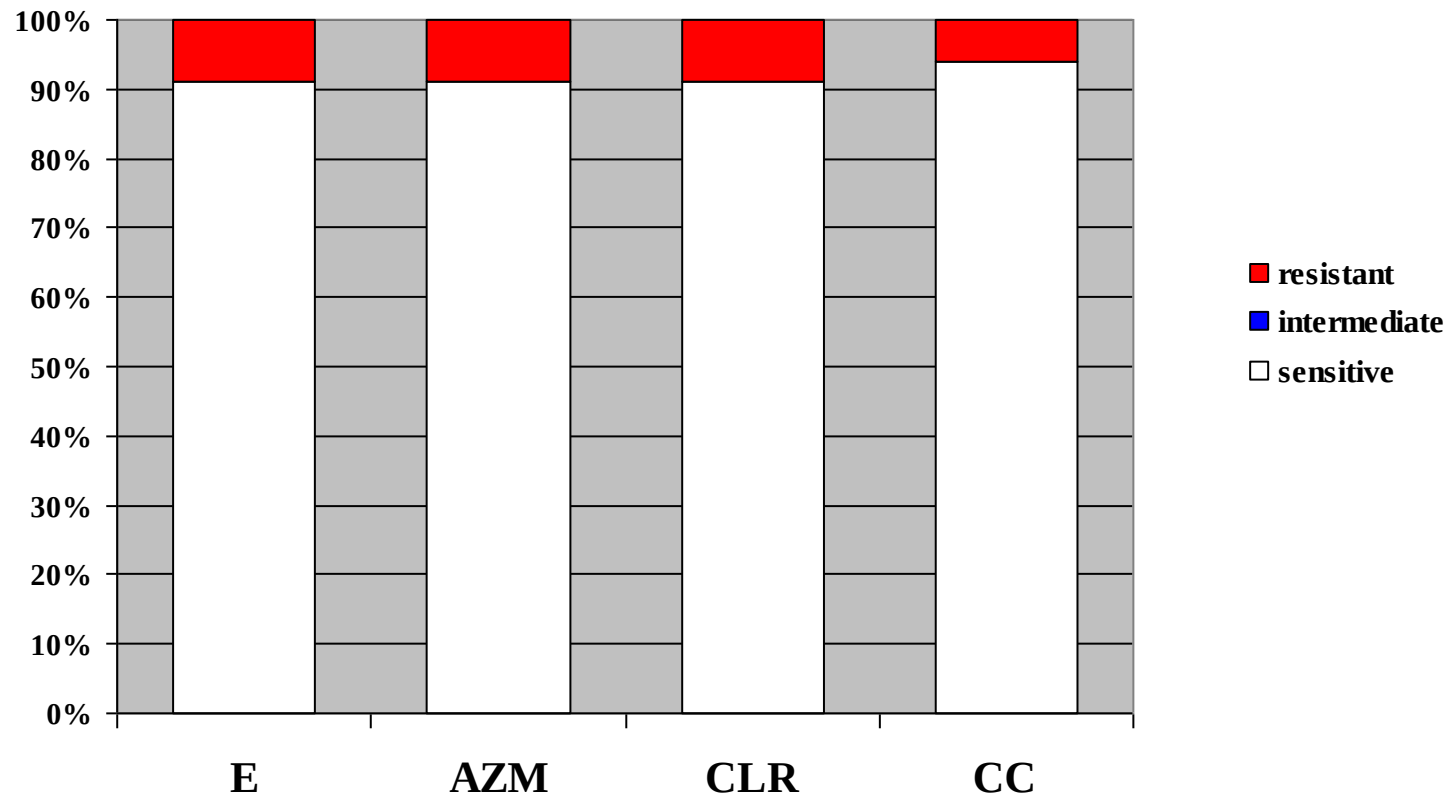
No = broj izolata / *number of isolates*

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. 2014.)

- osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Beta-hemolitički streptokok grupe A

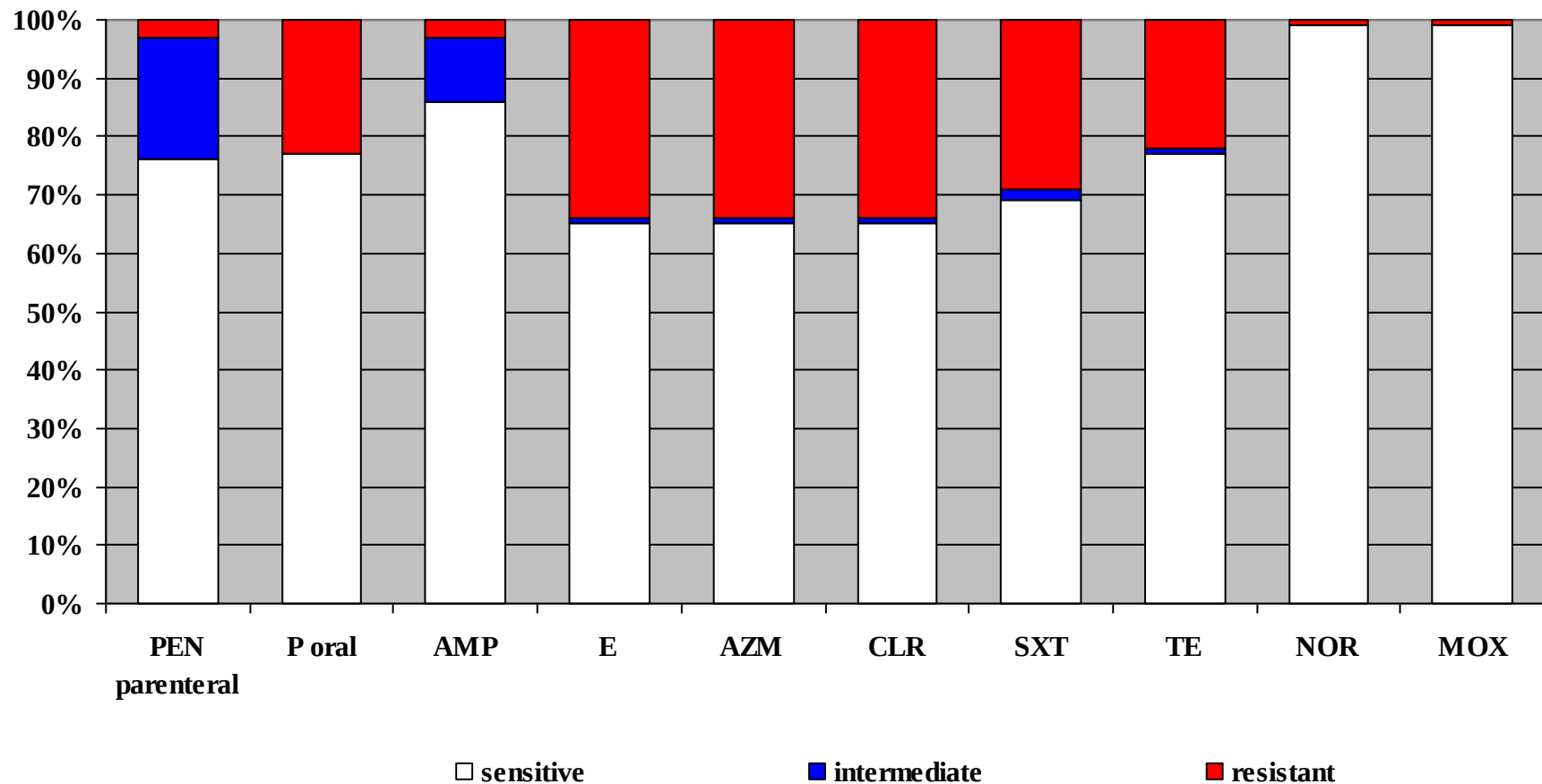
Group A streptococcus

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	12 929	9 (0)	3 (0) - 27 (0)
Azithromycin	12 929	9 (0)	3 (0) - 27 (0)
Clarythromycin	12 921	9 (0)	3 (0) - 27 (0)
Clindamycin		6 (0)	
constitutive		5	0 - 25
inducible		1	0 - 6

* 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. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



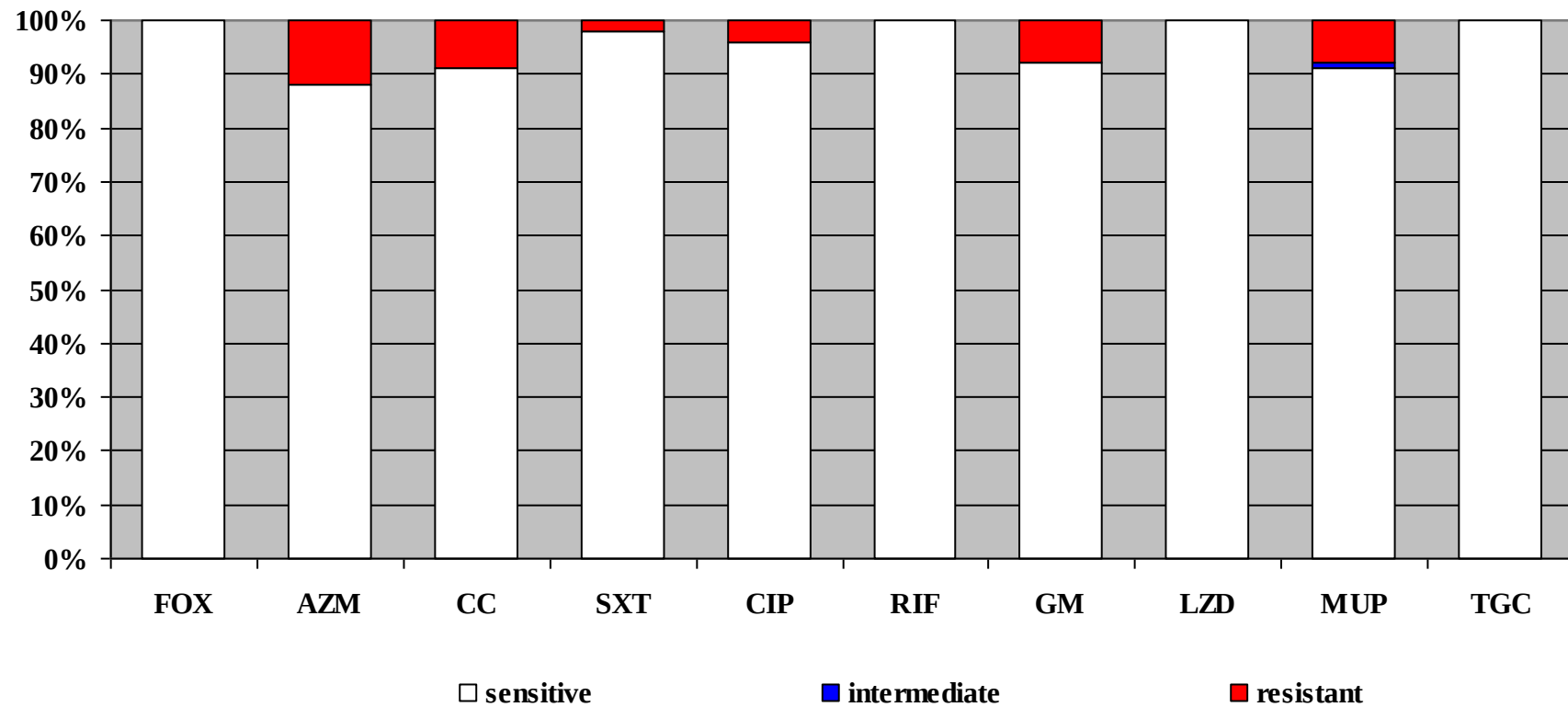
Streptococcus pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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 parenteral	2 322	3 (20)	0 (0) - 19 (0)
Penicilin oral	2 322	23 (0)	0 (0) - 46 (0)
Ampicillin	1 790	3 (11)	0 (0) - 14 (16)
Erythromycin	2 375	34 (1)	11 (0) - 61 (3)
Azithromycin	2 375	34 (1)	11 (0) - 61 (3)
Clarithromycin	2 375	34 (1)	11 (0) - 61 (3)
Co-trimoxazole	2 370	29 (2)	0 (0) - 47 (1)
Tetracycline	2 125	22 (1)	0 (0) - 48 (0)
Norfloxacin	2 295	1 (0)	0 (0) - 14 (0)
Moxifloxacin	2 323	1 (0)	0 (0) - 14 (0)

* rezultati centara s malim brojem izolata (<32) 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. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



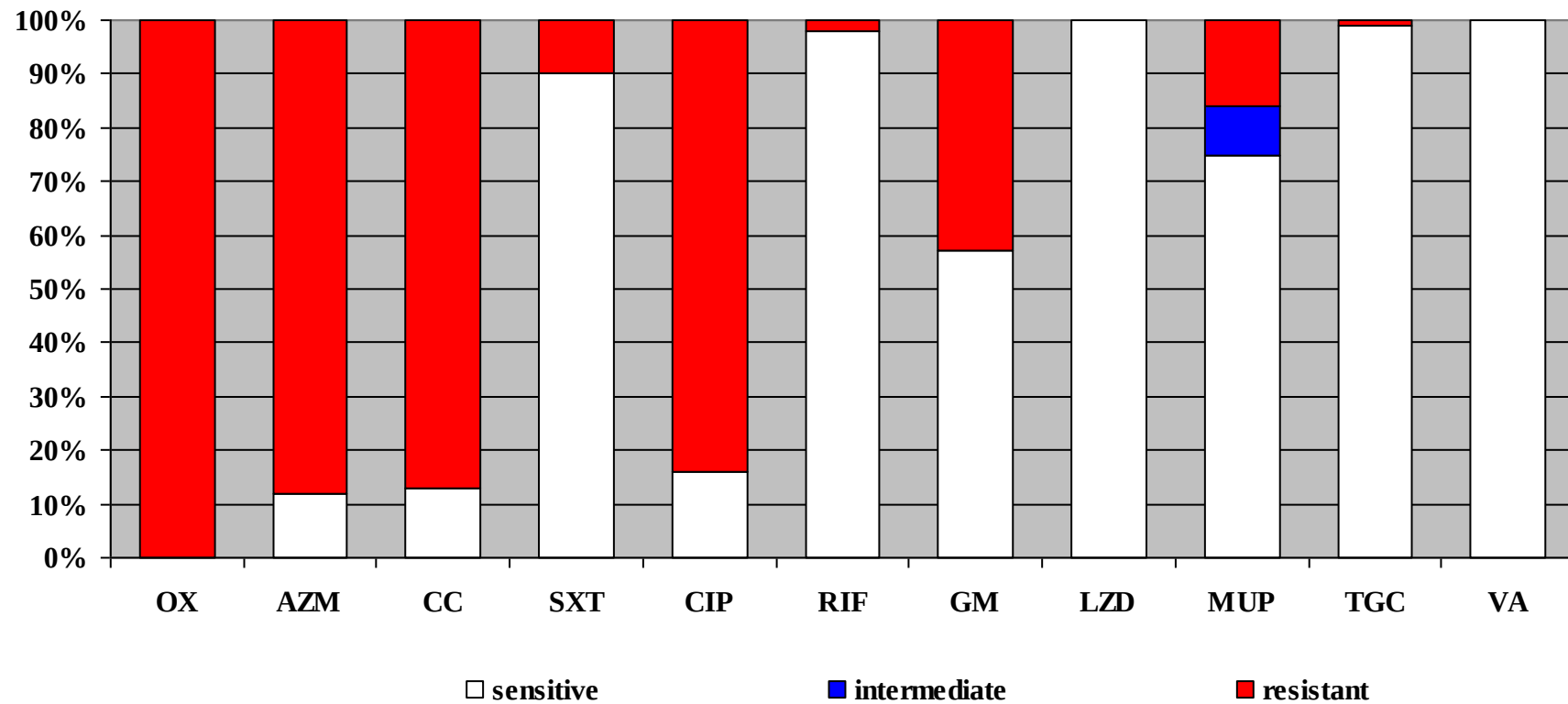
Staphylococcus aureus / MSSA

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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/ Methicillin	4 270	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Azithromycin	4 137	12 (0)	2 (0) - 26 (0)
Clindamycin	3 935	9 (0)	2 (0) - 24 (0)
Co-trimoxazole	4 152	2 (0)	0 (0) - 44 (0)
Ciprofloxacin	4 069	4 (0)	0 (0) - 19 (0)
Rifampicin	3 459	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
Gentamicin	4 145	8 (0)	2 (0) - 22 (0)
Linezolid	3 667	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	3 800	8 (1)	0 (0) - 17 (0)
Tigecycline	3 492	0 (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

***Staphylococcus aureus* MRSA (1.10. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



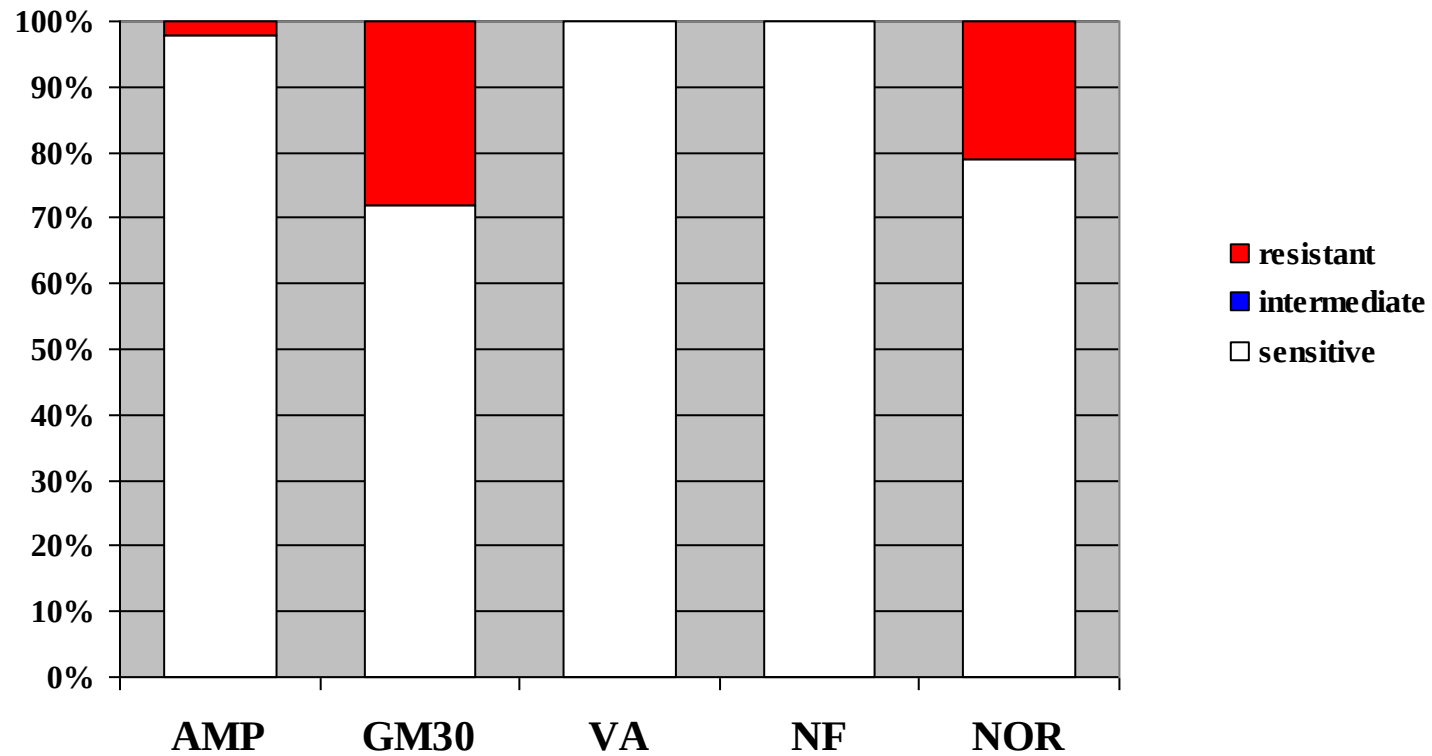
Staphylococcus aureus / MRSA

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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/ Methicillin	578	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Azithromycin	577	88 (0)	89 (0) - 100 (0)
Clindamycin	534	87 (0)	89 (0) - 98 (0)
Co-trimoxazole	578	10 (0)	0 (0) - 12 (0)
Ciprofloxacin	576	84 (0)	81 (0) - 100 (0)
Rifampicin	563	2 (0)	0 (0) - 5 (0)
Gentamicin	577	43 (0)	20 (0) - 94 (0)
Linezolid	577	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	522	16 (9)	0 (0) - 29 (37)
Tigecycline	509	1 (0)	0 (0) - 0 (0)
Vankomicin	424	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

Enterococcus faecalis (1.10. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Enterococcus faecalis

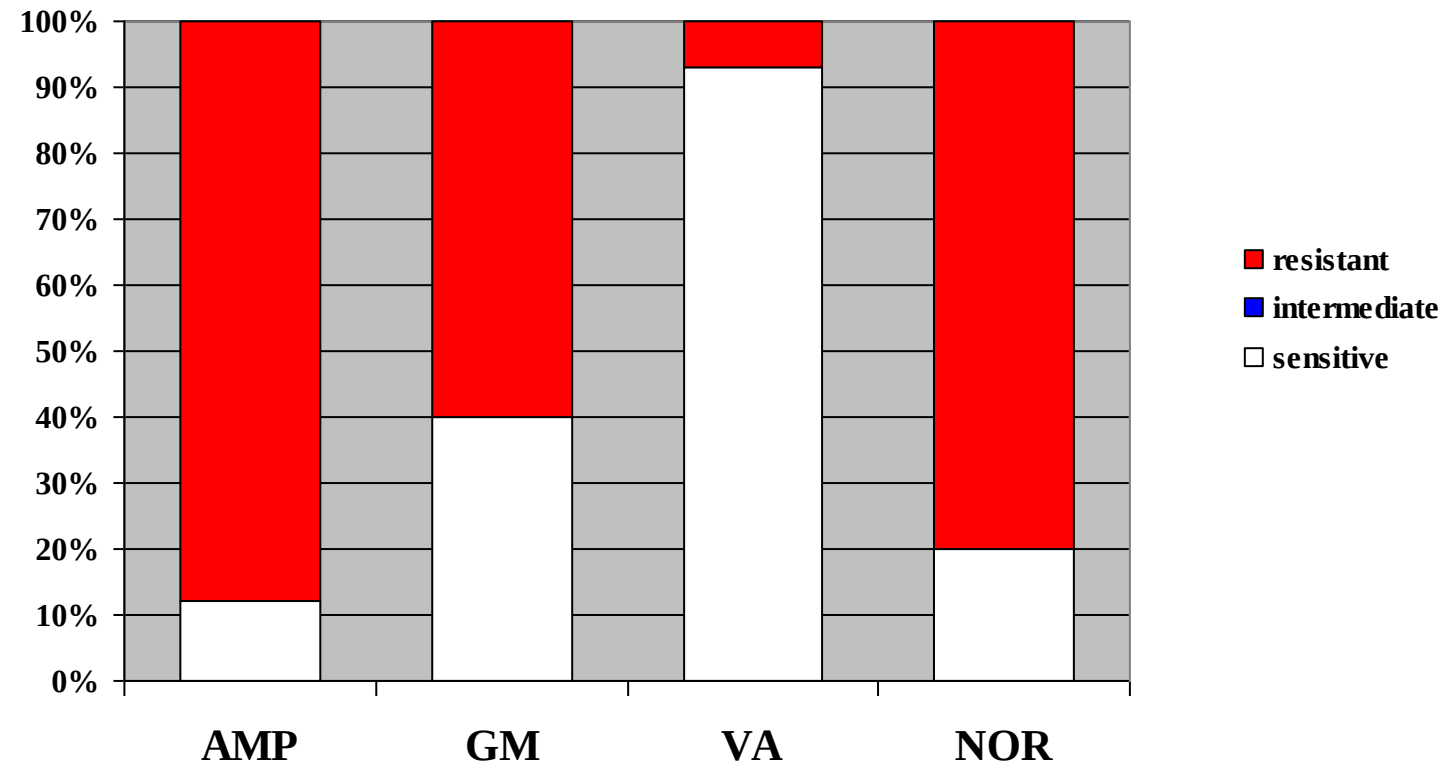
- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	5 376	2 (0)	0 (0) - 22 (0)
Gentamicin	4 852	28 (0)	9 (0) - 46 (0)
Vancomycin	5 159	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Nitrofurantoin	5 139	0 (0)	0 (0) - 7 (0)
Norfloxacin	4 828	21 (0)	3 (0) - 53 (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. 2014.)

- osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



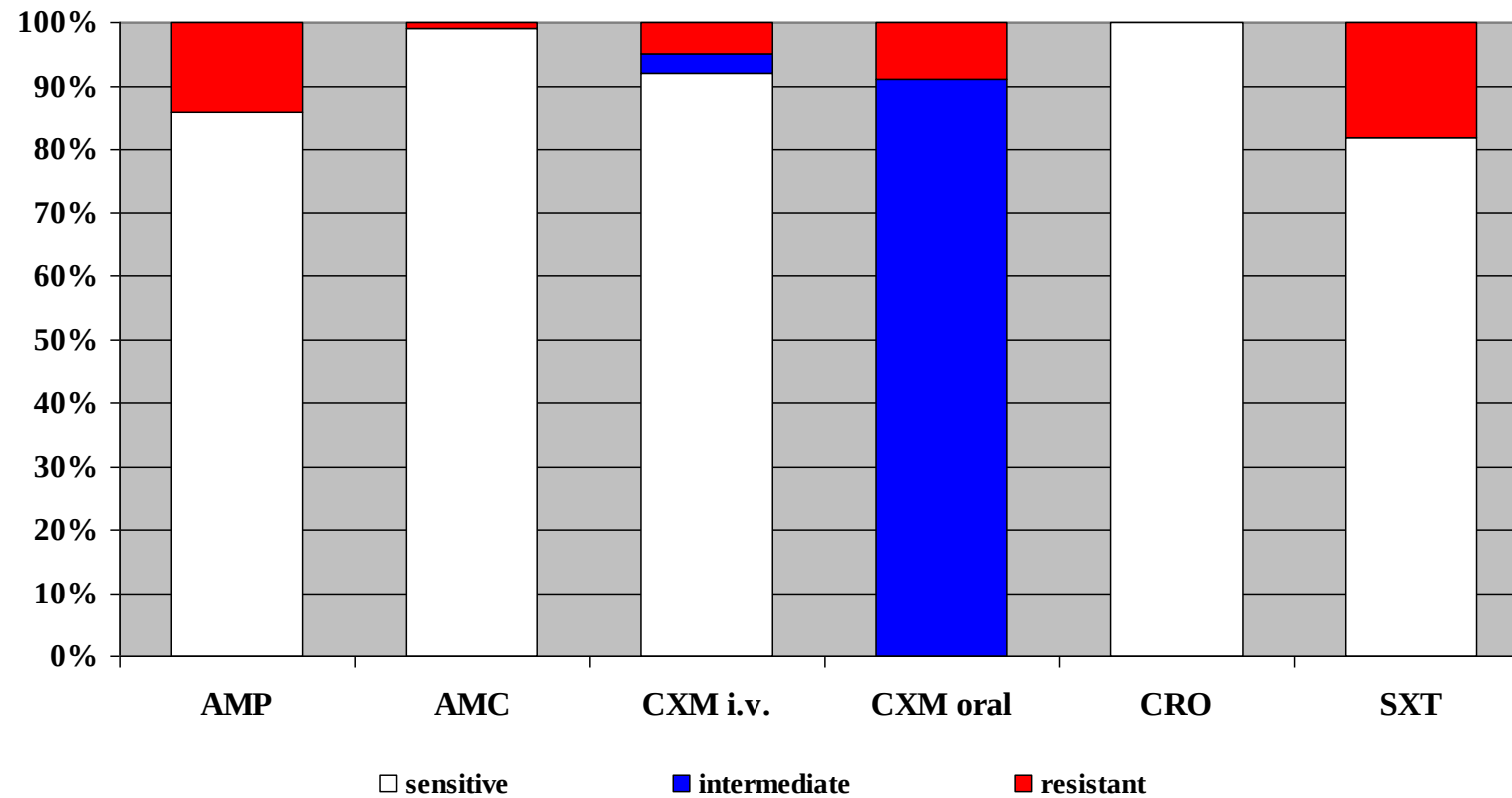
Enterococcus faecium

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	482	88 (0)	41 (0) - 100 (0)
Gentamicin	481	60 (0)	37 (0) - 83 (0)
Vancomycin	620	7 (0)	0 (0) - 41 (0)
Norfloxacin	458	80 (0)	45 (0) - 100 (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. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



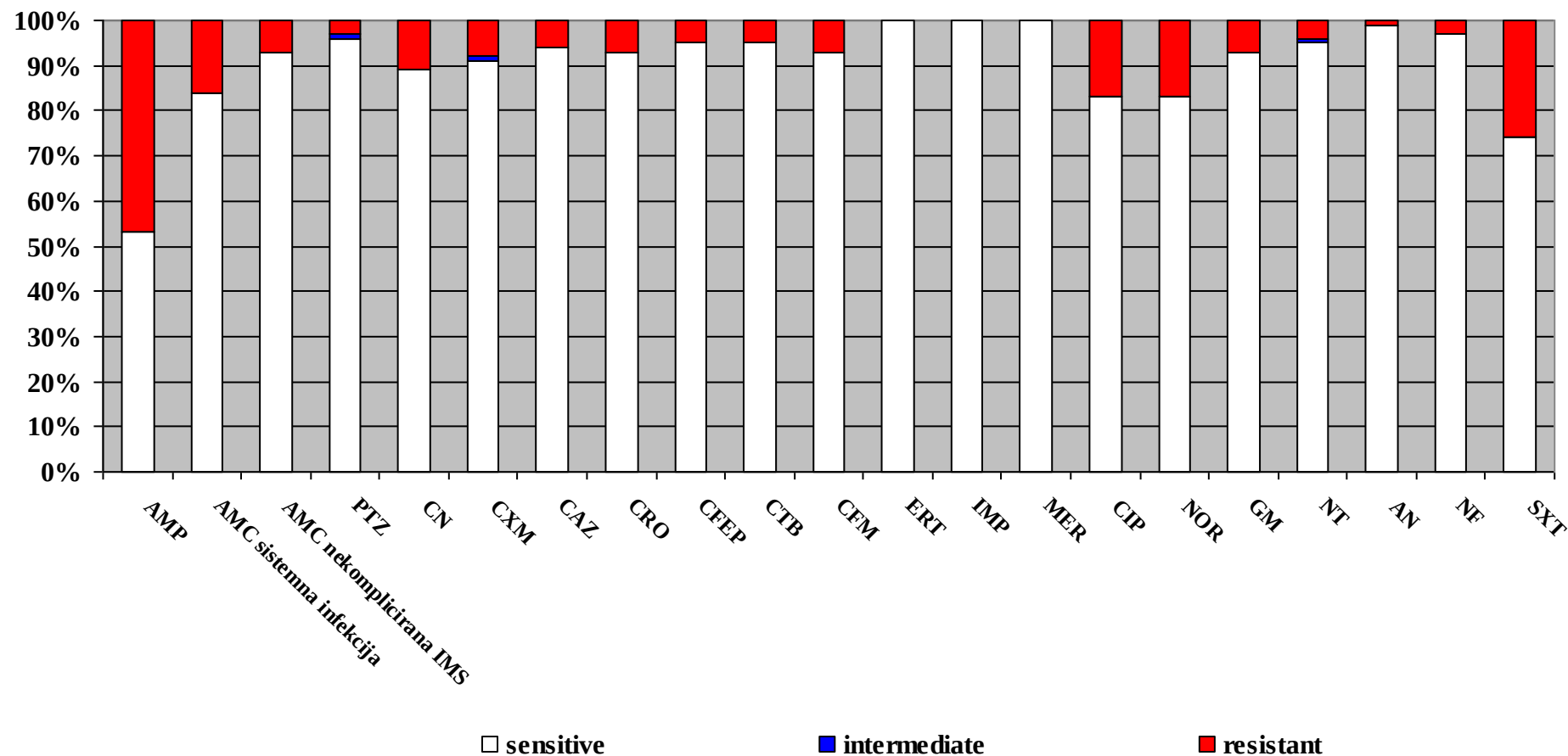
Haemophilus influenzae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	1 866	14 (0)	4 (0) - 35 (0)
Amoxicillin + clav. acid	1 878	1 (0)	0 (0) - 6 (0)
Cefuroxime i.v.	1 725	5 (3)	0 (0) - 33 (0)
Cefuroxime oral	1 728	9 (91)	0 (100) - 43 (57)
Ceftriaxone	1 771	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Co-trimoxazole	1 859	18 (0)	7 (0) - 25 (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. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Escherichia coli

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.

zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH

- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.

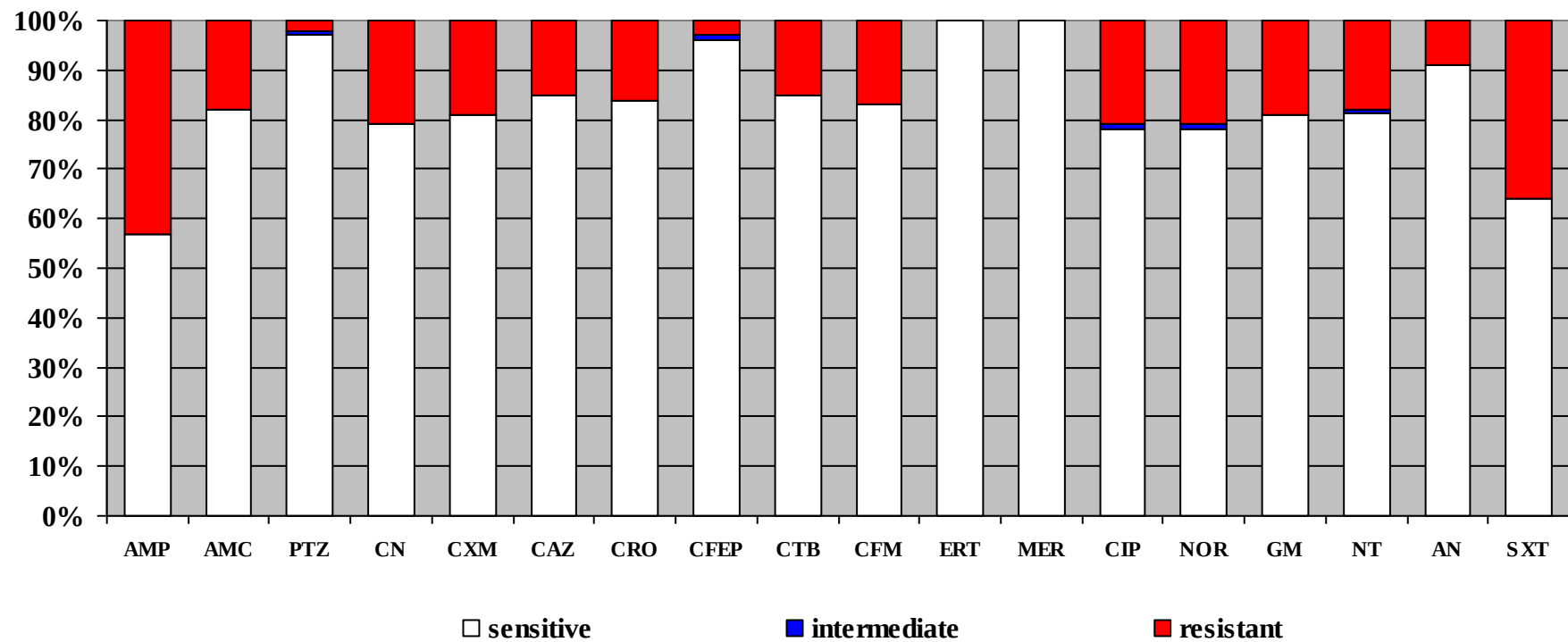
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	19 156	47 (0)	12 (0) - 65 (0)
Amoxicillin + clav. acid sistemna infekcija	13 423	16 (0)	0 (0) - 46 (0)
Amoxicillin + clav. acid nekomplikirana IMS	15 096	7 (0)	0 (0) - 19 (0)
Piperacillin + tazobactam	17 610	3 (1)	0 (0) - 12 (0)
Cephalexin	16 995	11 (0)	3 (0) - 29 (0)
Cefuroxime	19 082	8 (0)	3 (0) - 19 (0)
Ceftazidime	17 665	6 (0)	1 (0) - 10 (0)
Ceftriaxone	17 669	7 (0)	1 (0) - 11 (0)
Cefepime	17 569	5 (0)	0 (0) - 10 (6)
Ceftibuten	16 705	5 (0)	1 (0) - 10 (0)
Cefixime	17 556	7 (0)	2 (0) - 19 (0)
Ertapenem	17 546	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Imipenem	17 613	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Meropenem	17 604	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ciprofloxacin	19 123	17 (0)	3 (0) - 31 (0)
Norfloxacin	17 507	17 (0)	4 (0) - 31 (1)
Gentamicin	19 127	7 (0)	2 (0) - 15 (0)
Netilmicin	15 693	4 (1)	0 (0) - 11 (0)
Amikacin	17 419	1 (0)	0 (0) - 3 (0)
Nitrofurantoin	17 433	3 (0)	0 (0) - 10 (0)
Co-trimoxazole	18 871	26 (0)	13 (0) - 42 (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. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Proteus mirabilis

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

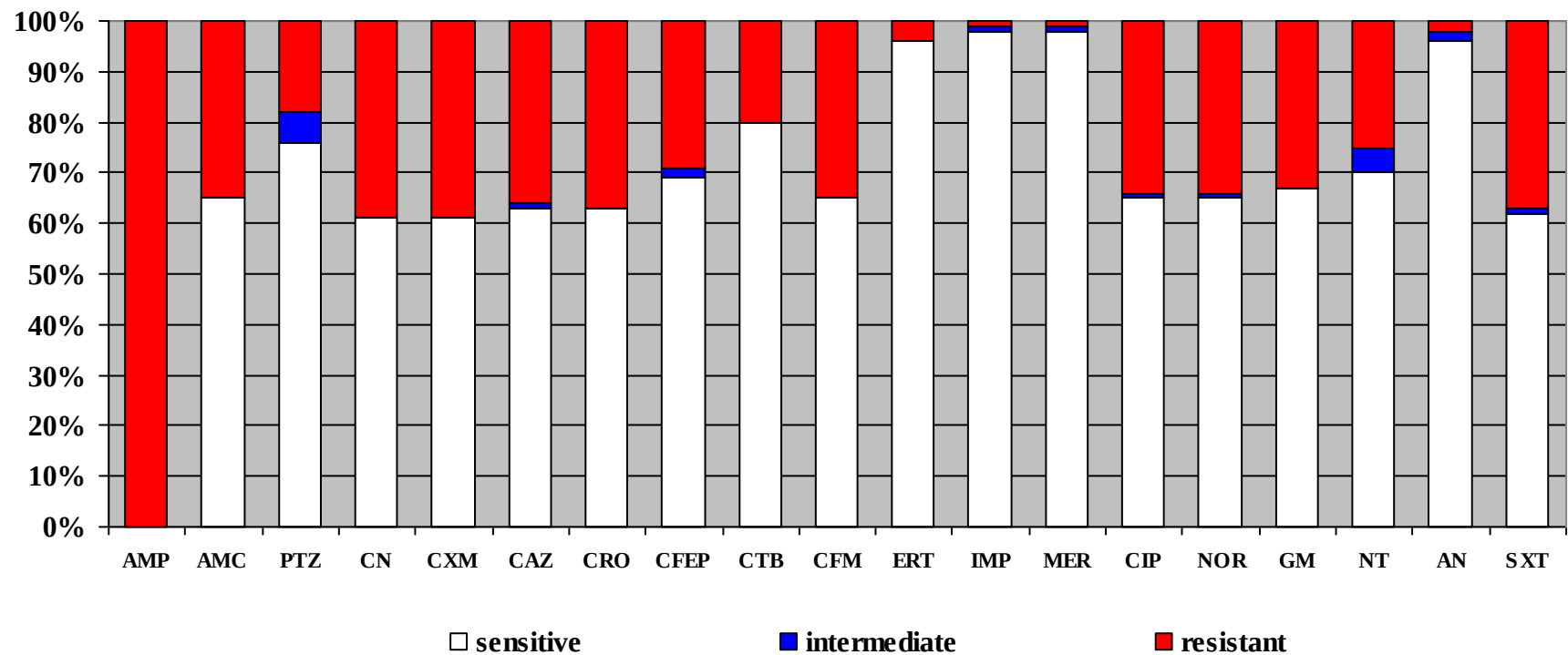
ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	4 315	43 (0)	10 (0) - 69 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 333	18 (0)	4 (0) - 48 (0)
Piperacillin + tazobactam	3 854	2 (1)	0 (0) - 15 (0)
Cephalexin	3 613	21 (0)	4 (0) - 40 (0)
Cefuroxime	4 310	19 (0)	3 (0) - 46 (0)
Ceftazidime	3 871	15 (0)	1 (1) - 36 (8)
Ceftriaxone	3 871	16 (0)	0 (0) - 44 (1)
Cefepime	3 847	3 (1)	0 (0) - 12 (4)
Ceftibuten	3 556	15 (0)	2 (0) - 36 (0)
Cefixime	3 808	17 (0)	2 (0) - 45 (0)
Ertapenem	3 847	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
Meropenem	3 850	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	4 311	21 (1)	3 (0) - 48 (2)
Norfloxacin	3 798	21 (1)	3 (0) - 45 (5)
Gentamicin	4 315	19 (0)	2 (0) - 42 (0)
Netilmicin	3 439	18 (1)	0 (0) - 46 (0)
Amikacin	3 819	9 (0)	0 (0) - 25 (0)
Co-trimoxazole	3 854	36 (0)	10 (0) - 55 (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

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

***Klebsiella pneumoniae* (1.10. - 31.12. 2014.)** - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



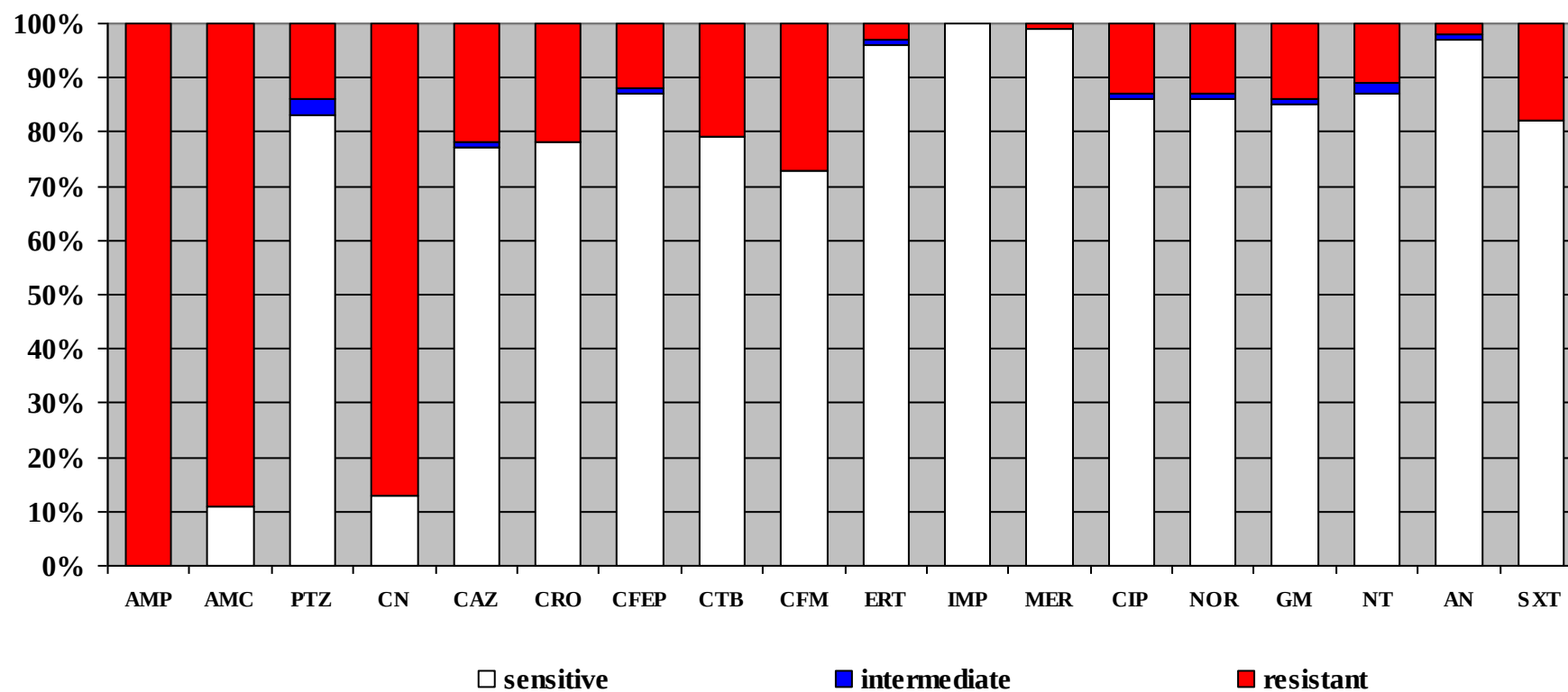
Klebsiella pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	4 930	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 931	35 (0)	15 (0) - 65 (0)
Piperacillin + tazobactam	4 758	18 (6)	0 (0) - 46 (6)
Cephalexin	4 088	39 (0)	6 (0) - 71 (0)
Cefuroxime	4 928	39 (0)	6 (0) - 71 (0)
Ceftazidime	4 804	36 (1)	3 (0) - 71 (0)
Ceftriaxone	4 808	37 (0)	3 (0) - 71 (0)
Cefepime	4 764	29 (2)	0 (0) - 58 (6)
Ceftibuten	4 009	20 (0)	2 (0) - 47 (0)
Cefixime	4 334	35 (0)	5 (0) - 71 (0)
Ertapenem	4 741	4 (0)	0 (0) - 17 (0)
Imipenem	4 763	1 (1)	0 (0) - 12 (1)
Meropenem	4 767	1 (1)	0 (0) - 12 (0)
Ciprofloxacin	4 919	34 (1)	3 (0) - 68 (0)
Norfloxacin	4 279	34 (1)	3 (0) - 70 (1)
Gentamicin	4 928	33 (0)	3 (0) - 70 (0)
Netilmicin	4 328	25 (5)	0 (0) - 70 (0)
Amikacin	4 302	2 (2)	0 (0) - 10 (1)
Co-trimoxazole	4 381	37 (1)	10 (0) - 72 (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

Enterobacter spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp.
(1.10. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



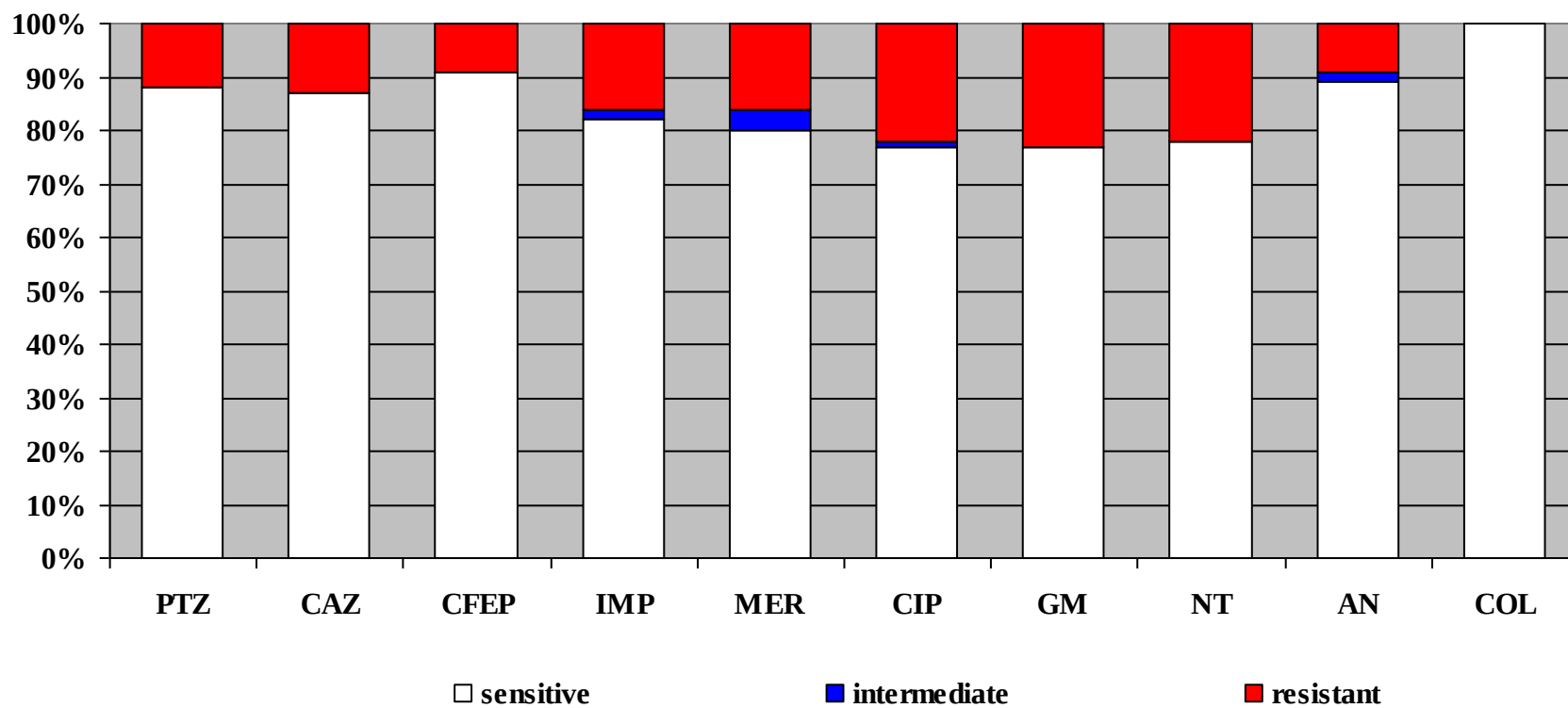
Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	3 235	100 (0)	98 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	3 273	89 (0)	57 (0) - 100 (0)
Piperacillin + tazobactam	3 218	14 (3)	0 (0) - 44 (0)
Cephalexin	2 707	87 (0)	68 (0) - 100 (0)
Ceftazidime	3 262	22 (1)	3 (3) - 50 (0)
Ceftriaxone	3 259	22 (0)	0 (2) - 49 (0)
Cefepime	3 212	12 (1)	0 (0) - 43 (0)
Ceftibuten	2 735	21 (0)	0 (0) - 48 (0)
Cefixime	2 830	27 (0)	0 (0) - 59 (0)
Ertapenem	3 154	3 (1)	0 (0) - 14 (5)
Imipenem	3 212	0 (0)	0 (0) - 5 (0)
Meropenem	3 221	1 (0)	0 (0) - 5 (0)
Ciprofloxacin	3 230	13 (1)	0 (0) - 25 (3)
Norfloxacin	3 122	13 (1)	0 (0) - 26 (4)
Gentamicin	3 229	14 (1)	2 (0) - 27 (0)
Netilmicin	2 760	11 (2)	0 (0) - 21 (4)
Amikacin	2 809	2 (1)	0 (0) - 8 (0)
Co-trimoxazole	2 845	18 (0)	0 (0) - 32 (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. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



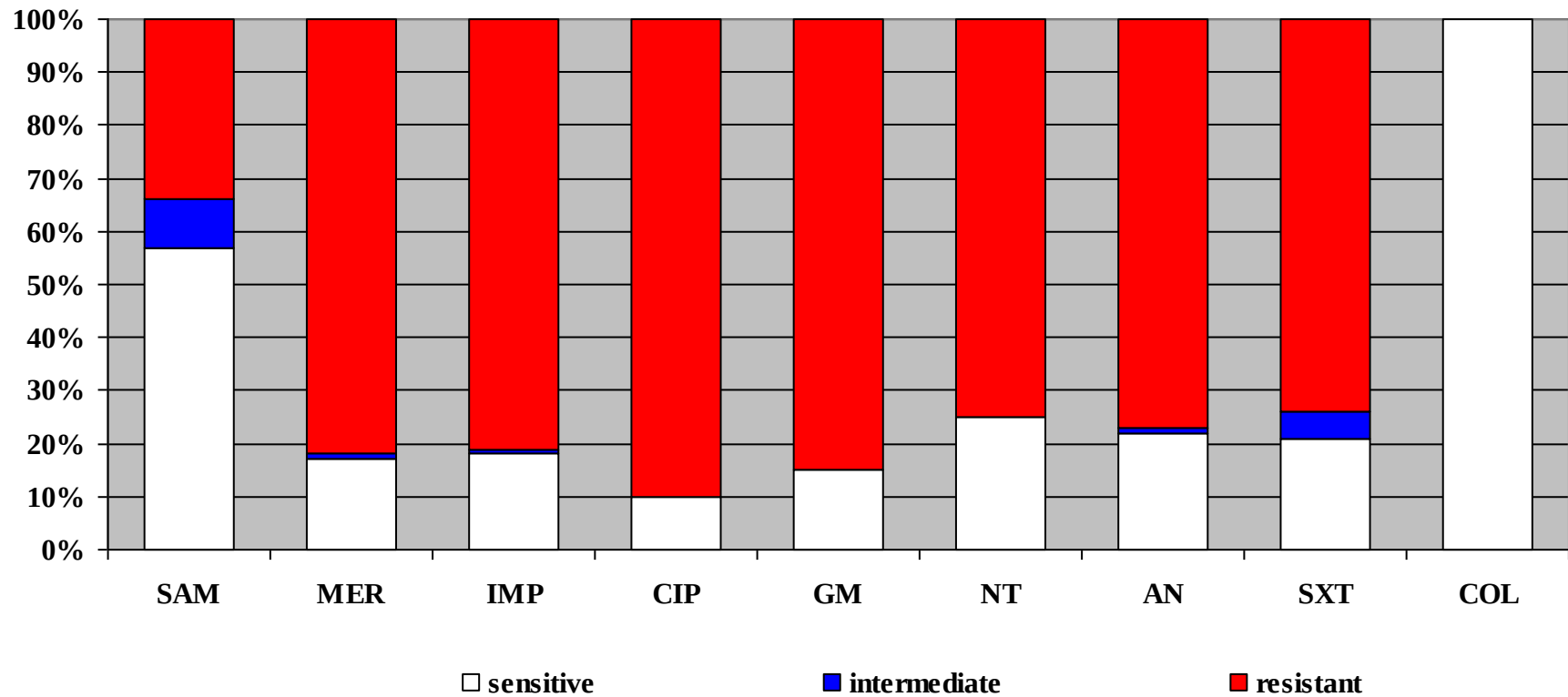
Pseudomonas aeruginosa

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	4 320	12 (0)	2 (0) - 34 (0)
Ceftazidim	4 329	13 (0)	3 (0) - 35 (0)
Cefepim	4 328	9 (0)	0 (0) - 41 (0)
Imipenem	4 321	16 (2)	0 (0) - 40 (0)
Meropenem	4 331	16 (4)	0 (0) - 36 (5)
Ciprofloxacin	4 326	22 (1)	5 (0) - 42 (0)
Gentamicin	4 332	23 (0)	9 (0) - 48 (0)
Netilmicin	3 816	22 (0)	0 (0) - 44 (0)
Amikacin	3 656	9 (2)	0 (0) - 33 (0)
Colistin	1 019	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

Acinetobacter baumannii. (1.10. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



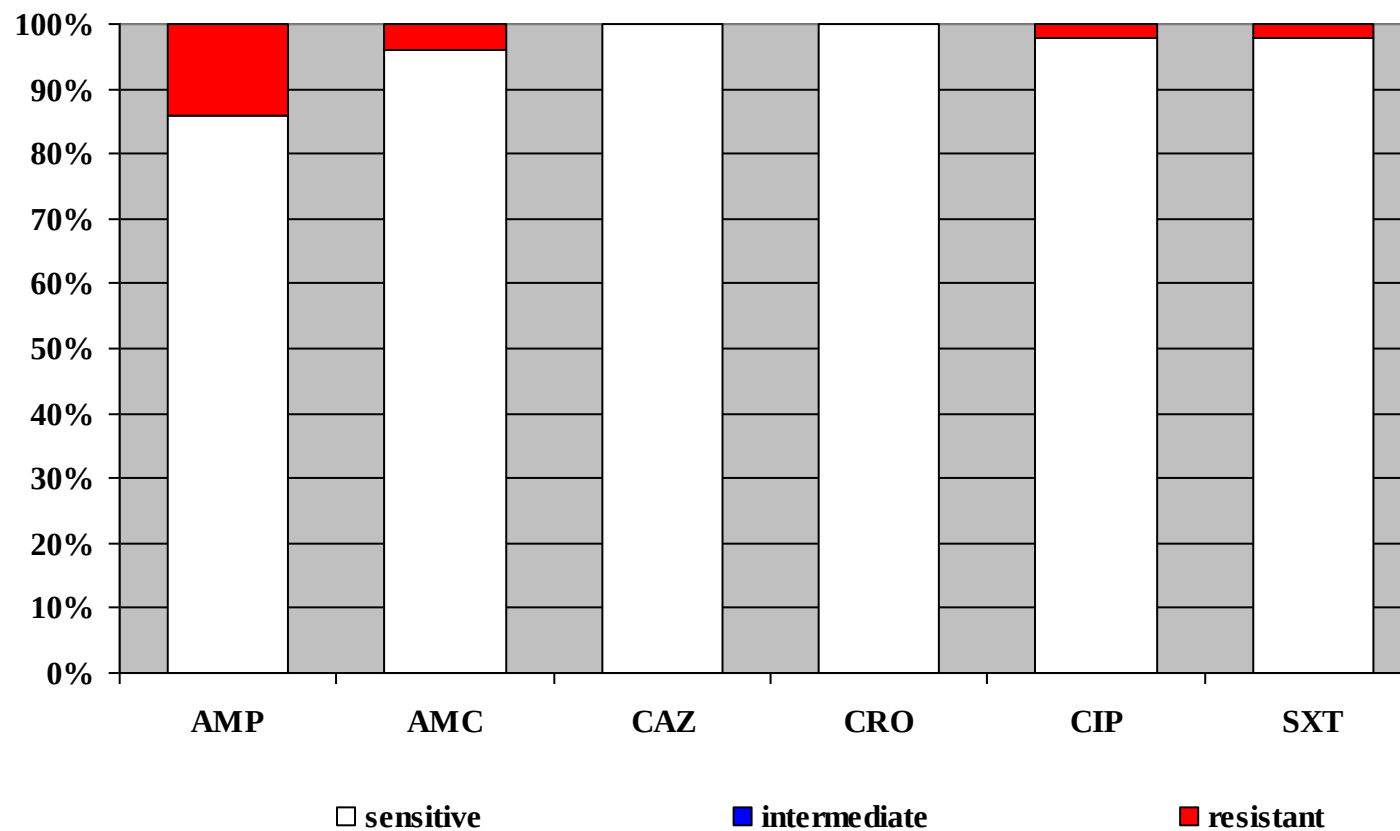
Acinetobacter baumannii

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	1 532	34 (9)	2 (20) - 80 (2)
Meropenem	1 677	82 (1)	37 (0) - 96 (0)
Imipenem	1 678	81 (1)	35 (0) - 96 (0)
Ciprofloxacin	1 677	90 (0)	46 (0) - 100 (0)
Gentamicin	1 678	85 (0)	35 (0) - 100 (0)
Netilmicin	1 407	75 (0)	35 (2) - 100 (0)
Amikacin	1 582	77 (1)	33 (6) - 96 (0)
Co-trimaxazole	1 573	74 (5)	36 (6) - 100 (0)
Colistin	1 381	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

***Salmonella* spp. (1.01. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



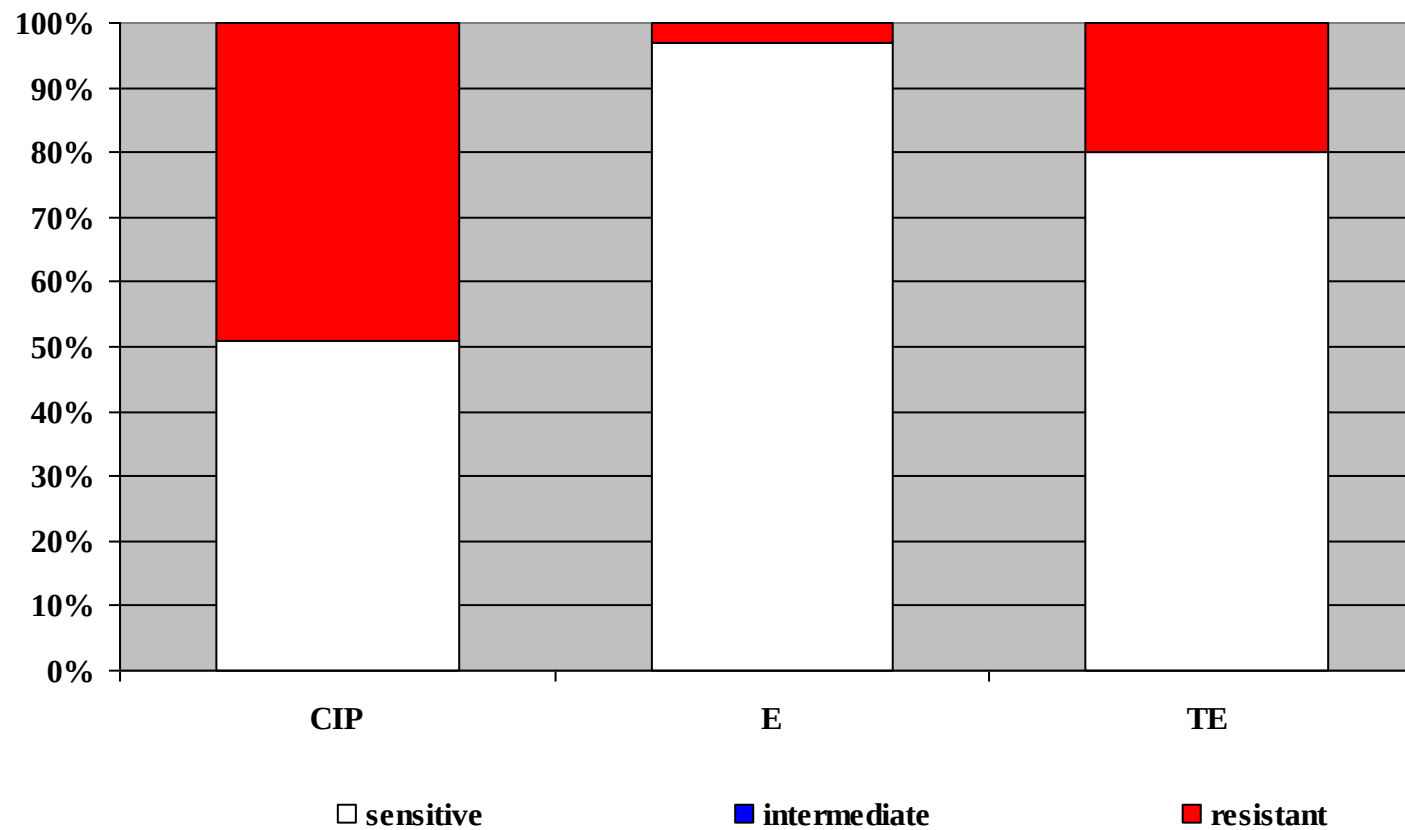
Salmonella spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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	2 665	14 (0)	4 (0) - 83 (0)
Amoxicillin + clav. acid	2 666	4 (0)	0 (0) - 61 (0)
Ceftazidim	2 666	0 (0)	0 (0) - 5 (0)
Ceftriaxone	2 666	0 (0)	0 (0) - 5 (0)
Ciprofloxacin	2 539	2 (0)	0 (0) - 11 (0)
Co-trimoxazole	2 667	2 (0)	0 (0) - 6 (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

***Campylobacter jejuni* (1.01. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



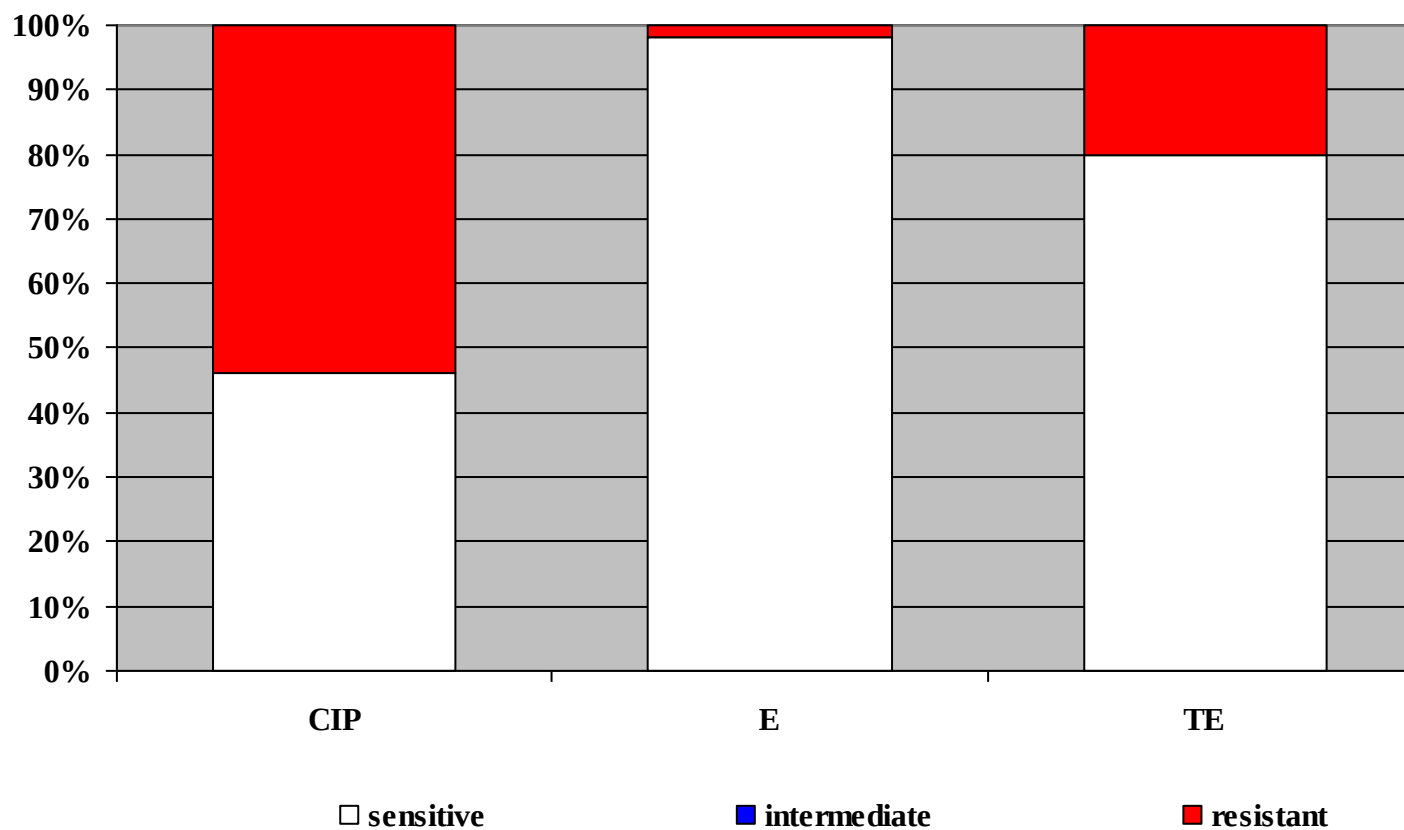
Campylobacter jejuni

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01.- 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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*
Ciprofloxacin	2 082	49 (0)	38 (0) - 80 (0)
Erythromicin	2 082	3 (0)	0 (0) - 91 (0)
Tetracycline	2 080	20 (0)	12 (0) - 38 (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

***Campylobacter coli* (1.01. - 31.12. 2014.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Campylobacter coli

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01. - 31.12. 2014.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2014.
summary results for the isolates from 38 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*
Ciprofloxacin	412	54 (0)	50 (0) - 57 (0)
Erythromycin	412	2 (0)	0 (0) - 19 (0)
Tetracycline	410	20 (0)	16 (5) - 22 (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 – 31.12.2014.

62

<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 flexneri</i> *	1	0	100	1	0	100	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	100
UKUPNO* TOTAL	1	0	100	1	0	100	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	100

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

Anaerobne bakterije - rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01 - 31.12.2014.

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 <i>C.difficile</i>	479	4	12	488	0	2	469	1	2	340	0	2	509	0	53	513	0	14
Gram negativni anaerobi	416	1	74	386	1	9	410	3	8	331	0	2	415	0	17	419	0	25
UKUPNO TOTAL	895	2	41	874	0	5	879	2	4	671	0	2	924	0	37	932	0	19

*KA OB rezistenciju na karbapeneme testirala preko imipenema / KA OB carbapenem resistance tested with imipenem

**OSJETLJIVOST *M. TUBERCULOSIS*
U HRVATSKOJ U 2014. GODINI
SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS
*IN CROATIA, 2014***

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 tuberkulozu
Microbiology Service
Mycobacteriology Department

Prim. dr. Vera Katalinić-Janković
e-mail: v.katalinic-jankovic@hzjz.hr

Tel.: 01/48 63 360

Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj u 2014. godini

Podaci Registra za tuberkulozu Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukazuju na vidljiv daljnji nastavak trenda sniženja broja oboljelih od tuberkuloze. Stopa učestalosti od 11,7/100.000 u 2014. godini je najmanja do sada zabilježena. Razlike u pobolu po županijama su u rasponu od 3,3 – 24,4 na 100.000 stanovnika. U 2014. kao niti u prethodnih devet godina nije zabilježen niti jedan slučaj tuberkuloznog meningitisa u dobi između 0 do 19 godina.

Za analizu podataka o bakteriološkoj dijagnostici tuberkuloze u Hrvatskoj u 2014. godini koristio se „Upitnik o radu TBC laboratorija u 2014. godini“. Mreža TBC laboratorija je ostala nepromijenjena (14 laboratorija). I dalje se u 7 laboratorija obrađivao broj uzorka ispod 2.000, kao preporučenog minimuma o broju uzoraka.

Ukupno je pregledano 39.174 kliničkih uzoraka na tuberkulozu što je za na razini broja pregledanih u 2013. godini. Obradeni broj uzoraka je bio u 2 laboratorija ispod 1.000, a u 5 laboratorija je procesuirano manje od 2.000 uzoraka. Nadalje, svi naši laboratoriji još uvijek ne koriste tekuće podloge za sve uzorke nego samo za paucibacilarne ili izvanplućne uzorke. U 3,7% uzoraka kultivacijom su otkrivene mikobakterije, a raspon pozitivnih kultura među laboratorijima se kretao od 0,6 do 14,0% pozitivnih uzoraka. Ukupno je izolirano 1.969 sojeva mikobakterija što je 9% manje izolata nego u 2013. godini (Tablica 1).

Očekivano se *M. tuberculosis* najčešće izolira iz plućnih uzoraka, a od izvanplućne bakteriološki dokazane tuberkuloze najčešća je bila tuberkuloza pleure (N=22), limfoglandularna tuberkuloza (N=9), i tuberkuloza urinarnog sustava (N=6). Također je u 2014. godini 5 bolesnika imalo osteoartikularnu tuberkulozu, a bolesnika 4 tuberkulozni meningitis.

Međutim, iako je *M. tuberculosis* i dalje dominantna mikobakterija s 1.541 (78,3%) izolata, udio netuberkuloznih mikobakterija (NTM) je po prvi puta u Hrvatskoj iznad 20% (Tablica 1).

Tijekom 2014. godine iz humanih kliničkih materijala nije izoliran *M. bovis*, a zabilježen je samo 1 *M. bovis* – BCG soj. Osobe s izolatima NTM se bilježe od 1982. godine, a kod višekratnih izolacija se utvrđuju mikrobiološki kriteriji za mikobakterioze i popunjava obrazac za NTM. U 2014. godini je otkriveno 46 (1,0/100.000) osoba s zadovoljenim mikrobiološkim kriterijima za dijagnozu mikobakterioze (dva i više izolata). Kod 11 bolesnika nađen je *M. xenopi*, *M. avium* kod 7, a *M. intracellulare* kod 6. Po 4 izolata nađeni su kod infekcija s *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* i *M. mucogenicum*. Registrirani su i po prvi put bolesnici gdje su uzročnici mikobakterioze bili *M. malmoense*, odnosno *M. haemophilum*. Nastavlja se trend porasta broja izolata NTM i broja mogućih bolesnika s mikobakteriozom. *M. gordonae* kao saprofitna mikobakterija je identificiran u 37,1% NTM

izolata (Tablica 2). Najčešće se radilo o kontaminaciji uzoraka, slučajnim nalazima i opetovanim pseudoinfekcijama u više zdravstvenih ustanova. Među uvjetno patogenim NTM u Hrvatskoj i dalje prevladavaju *M. xenopi* s 14,1% i *M. fortuitum* s 11,6% izolata.

Nastavljen je izrazito povoljan trend broja rezistentnih sojeva *M. tuberculosis*, a time i bolesnika s rezistentnom tuberkulozom. Od 1.541 izoliranih sojeva *M. tuberculosis* samo je 77 (5,0%) bilo rezistentno na prvu liniju antituberkulotika otkrivenih kod 22 bolesnika s rezistentnom tuberkulozom (Tablica 3). Među rezistentnim bolesnicima, njih 14 (63,6%) je bilo monorezistentno, dok je u 36,4% bolesnika otkrivena tuberkuloza rezistentna na 2 i više antituberkulotika iz prve linije (Tablica 4). Radi se o izolatima *M. tuberculosis* kod dugogodišnjih kroničnih bolesnika s rezistentnom tuberkulozom. Monorezistencija na izoniazid (H) je utvrđena kod 10 (45,5%) bolesnika, a monorezistencija na streptomycin (S) kod 4 (18,2%) bolesnika. Ovi nalazi monorezistencije ukazuju da je u Hrvatskoj rezistencija na H i dalje najznačajniji prekursor multirezistencije (MDR) i zahtjeva ozbiljan pristup u liječenju ovih bolesnika. Prevalencija od 5 (22,7%) MDR bolesnika, od kojih je samo 1 bio novootkriveni MDR bolesnik, ukazuje da multirezistentna tuberkuloza nije problem u kontroli ove bolesti u Hrvatskoj što treba i dalje zadržati.

Rezistencija na antituberkulotike kod *M. tuberculosis* nastaje spontanom 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 2014. godini, dok je samo u jednog određena molekularna osnova rezistencije na H, mutacija u genu *katG* (Tablica 5). Otkrivanje te mutacije u monorezistentnih sojeva predstavlja upozorenje o mogućem razvoju daljnje rezistencije kao i multirezistencije. U 2014. godini izolirano je i 10 monorezistentnih sojeva, a u 90% 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; dva je dokazana mutacija u genu *katG*, dok su u trećem oba ispitivana gena bila divljeg tipa (bez traženih mutacija). Kako za ukupno 6 (33,3%) 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 2014

According to the data obtained from the Epidemiology Service at the Croatian National Institute of Public Health, the decreasing trend of TB incidence is continuing. TB incidence hit an all-time low in Croatia in 2014 with a rate of 11.7/100,000 inhabitants. The difference in morbidity between different counties is 3.3-24.4/100.000 inhabitants. In 2014, same as in previous nine years, there were no cases of tuberculous meningitis in age 0 to 19 years.

To analyze data on TB bacteriological diagnostics, the “Questionnaire on the work of TB laboratories in 2013” was used. The TB laboratory network remained unchanged (14 laboratories). The number of processed samples was still under recommended minimum of 2000 samples in a total of seven laboratories.

A total of 39.174 clinical samples were analyzed for tuberculosis, similar to 2013. In two laboratories, the number of processed samples was under 1000, and in five under 2000 samples. Furthermore, all laboratories still don't use liquid media for all samples, but only for paucibacillar or extrapulmonary samples. In 3.7% of samples, cultivation detected mycobacteria and the range of positivity of cultures in different laboratories was from 0.6 to 14.0%. A total of 1.969 mycobacterial strains were isolated, which represents a 9% decrease compared to 2013. *M. tuberculosis* remained the predominant mycobacterium with 1,748 (81.2%) isolates, though on a lower scale than the previous year. The number of **nontuberculous** mycobacteria (NTM) increased from 14.0% in 2012 to 18.8% in 2013. No *M. bovis* strains and only one *M. bovis* BCG strain were isolated in 2013 (Table 1).

As expected, *M. tuberculosis* is most frequently isolated from pulmonary samples. Among bacteriologically confirmed extrapulmonary TB, the most frequent form was pleural TB (N=22), lymphoglandular TB (N=9), and urinary tract TB (N=6). In 2014, a total of five patients had osteoarticular TB, and four patients had tuberculous meningitis.

Although *M. tuberculosis* is still predominant mycobacterium with 1.541 (78.3%) isolates, the proportion of nontuberculous mycobacteria (NTM) reached more than 20% in Croatia for the first time (Table 1).

In 2014 there were no *M. bovis* strains isolated from human clinical samples, while there was one *M. bovis* - BCG strain isolated. Patients with NTM isolates are systematically documented since 1982, and in case of multiple isolates, microbiological criteria for mycobacterioses are established and a questionnaire for NTM is used. In 2013, a total of 46 (1.0/100,000) cases that fulfilled the microbiological criteria for mycobacteriosis (two or more isolates) was documented. The cause of mycobacteriosis in 11 patients was *M. xenopi*, in 7 *M. avium* and *M. intracellulare* in 6. In 4 each there were *M. abscessus*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* and *M. mucogenicum*, respectively. For the first time, patients with mycobacterioses caused by *M. malmoense* and *M. haemophilum* were registered. There is continuing trend of an increase in number NTM isolates, as well as the number of potential patients. *M. gordonae*, a saprophytic mycobacterium, was identified in 37.1% NTM isolates (Table 2). In most cases, the isolation was the result of specimen contamination, accidental finding and repeated pseudoinfections in several health care facilities. Among conditionally pathogenous NTM in Croatia still prevail *M. xenopi* (14.1%) and *M. fortuitum* (11.6% isolates).

The number of resistant *M. tuberculosis* strains and, by extension, cases of resistant TB has demonstrated continuous favorable decreasing trend. Of the 1,541 isolated *M. tuberculosis* strains, only 77 (5.0%) were resistant to the first line antitubercotics (Table 3), isolated in 22 patients with resistant TB. Among patients with resistant TB, 14 patients (63.6%) had monoresistant strains, while in over 36.4% cases patients were infected with *M. tuberculosis* isolates resistant to 2 or more first-line antitubercotics. These strains were isolated in chronic patients with resistant TB. Monoresistance to isoniazid (H) was established in 10

(45.5%) patients and monoresistance to streptomycin (S) in 4 (18.2%) patients (Table 4). These findings suggest that the mono-drug resistance to H is still possible precursor of multidrug resistance (MDR) and requires a serious approach to the treatment of patients with monoresistant tuberculosis. Prevalence of 5 (22.7%) MDR patients, with only one new case, points out that MDR TB doesn't cause a serious problem in successful TB control in Croatia.

Resistance to antituberculotics 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 Mycobacteriology Department, to determine resistance conferring mutations 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 5 patients with multiresistant TB in 2014, while the resistance to H could be determined in only one strain with the mutation in *katG* gene, the mutation that often precedes further acquiring of resistance, especially multiresistance. In 2013 there were 10 strains with monoresistance to H isolated; in 90% of these strains, molecular basis of resistance to H was determined. Of three polyresistant strains, whose resistance profile included the resistance to H, two developed the mutation in *katG* gene (Table 5). Still, as for 6 (33.3%) of 18 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, 2004. – 2014.

Mycobacteria strains isolated in Croatia, 2004-2014

Godina	Ukupno mikobakterija	<i>M. tuberculosis</i>		<i>M. bovis</i>		Netuberkulozne mikobakterije	
		Broj	%	<i>M. bovis</i>	BCG soj	Broj	%
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
2013.	2153	1748	81,2	-	1	402	18,8
2014.	1969	1541	78,3	-	1	423	21,5

Tablica – Table 2.

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) izolirane u Hrvatskoj u 2014. godini
Nontuberculous mycobacteria (NTM) isolated in Croatia in 2014

	Vrsta	Broj	%
Uvjetno patogene mikobakterije	<i>M. avium</i>	25	5,9
	<i>M. intracellulare</i>	22	5,2
	<i>M. kansasii</i>	14	3,3
	<i>M. xenopi</i>	60	14,1
	<i>M. intermedium</i>	1	0,2
	<i>M. haemophilum</i>	5	1,2
	<i>M. malmoense</i>	1	0,2
	<i>M. interjectum</i>	3	0,8
	<i>M. celatum</i>	3	0,8
	<i>M. fortuitum</i>	49	11,6
	<i>M. chelonae</i>	20	4,7
	<i>M. abscessus</i>	17	4,0
	<i>M. mucogenicum</i>	11	2,6
Saprofitne mikobakterije	<i>M. gordonae</i>	157	37,1
	<i>M. terrae</i>	2	0,5
	<i>M. nonchromogenicum</i>	4	0,9
	<i>M. triviale</i>	3	0,8
	<i>M. flavescens</i>	2	0,5
	<i>M. lentiflavum</i>	13	3,0
	<i>M. aurum</i>	1	0,2
	<i>M. vaccae</i>	4	0,9
	<i>M. phlei</i>	1	0,2
	<i>M. thermoresistibile</i>	1	0,2
	<i>Mycobacteria</i> sp.	3	0,8
Ukupno		423	100,0

Tablica – Table 3.

Osjetljivost sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike u Hrvatskoj, 2014.

Drug susceptibility testing of M. tuberculosis strains in Croatia, 2014

Ustanova <i>Institution</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. tuberculosis</i>	Osjetljivi <i>Sensitive</i>	Rezistentni <i>Resistant</i>
ZJZ Čakovec	28	28	-
SB Klenovnik	520	495	25
OB N. Gradiška	62	62	-
ZJZ Osijek	111	108	3
ZJZ Pula	63	59	4
ZJZ Rijeka	72	63	9
ZJZ Slavonski Brod	49	48	1
KB Split	89	89	-
ZJZ Split	6	6	-
ZJZ Šibenik	22	22	-
ZJZ Virovitica	20	20	-
ZJZ Zadar	12	12	-
KBC Zagreb	124	117	7
HZJZ	363	335	28
Ukupno	1541	1464	77

Tablica - Table 4.

Bolesnici s rezistentnom tuberkulozom u Hrvatskoj, 2014.

Resistant tuberculosis in Croatia, 2014

	Broj Number	%
Ukupno bolesnika Patients total	22	100
Monorezistencija Monoresistance		
S	4	18,2
H	10	45,4
Multirezistencija Multidrug resistance		
HR	1	4,6
HRE	1	4,6
HRSEZ	3	13,6
H i druga rezistencija H and other resistance		
SH	3	13,6

Tablica – Table 5.

Mutacije odgovorne za rezistenciju na rifampicin i isoniazid u 2014. godini

Rifampicin and isoniazid resistance conferring mutations in 2014

	Br. bolesnika - No of patients	<i>katG</i>	%	<i>inhA</i>	%	WT	%	<i>rpoB</i>	%
MDR	5	1	20,0	0	/	4	80,0	5	100
Polirezistentni- Polyresistant	3	2	66,7	0	/	1	33,3	/	
Monorezistentni- Monoresistant	10	3	30,0	6	60,0	1	10,0	/	
Ukupno - Total	18	6	33,3	6	33,3	6	33,3	/	

**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*, od 2005.g. dodano je praćenje rezistencije u *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, a od 2013.g. započeto je i praćenje rezistencije u *Acinetobacter* spp. 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 što je Hrvatska postala članicom Europske unije hrvatski podaci su uključeni u EARS-Net program Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Prevention and Control", ECDC). 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. Prednost sudjelovanja u europskoj mreži je mogućnost uspoređivanja s drugim zemljama te raspolaganje podacima o rezistenciji među invazivnim izolatima. Masovno praćenje rezistencije opisano u prvom poglavlju ove publikacije i ciljano praćenje invazivnih izolata dobro se nadopunjuju i predstavljaju dobru kombinaciju za praćenje rezistencije u Hrvatskoj na nacionalnoj i lokalnoj razini.

Rezultati praćenja rezistencije u invazivnih izolata

U 2014.g. prikupljen je veći 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*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp 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 2014.g. prikupljeno je 131 izolata *S. pneumoniae*, 1104 izolata *E. coli*, 341 izolata *K. pneumoniae*, 514 izolata *S. aureus*, 226 izolata enterokoka (157 *E. faecalis* i 69 *E. faecium* izolata), 251 izolata *P. aeruginosa*, te 170 izolata *Acinetobacter* spp. (Tablica 1). U 2014.g. podaci su stigli iz svih 23 postojećih hrvatskih centara koji sudjeluju u praćenju invazivnih izolata.

Nakon smanjenja stope rezistencije *P. aeruginosa* na karbapeneme 2012. g (21%), 2014.g bilježi se do sada najviša stopa rezistencije (35%). Rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme je i dalje izuzetno visoka (88%). Kod ostalih vrsta nema značajnih promjena u stopama rezistencije u odnosu na prethodnu godinu. (Tablica 2).

Ove godine prvi put bilježimo veću stopu penicilin neosjetljivih izolata među invazivnim izolatima pneumokoka (26%), nego u onih koji koloniziraju nazofarinks (24%), no stopa visoke rezistencije je nešto niža u invazivnih (1%) negoli u ukupnom broju izolata

pneumokoka (3%). Osim zapažene inverzije, zabilježena je i nešto niža rezistencija na makrolide (28%) nego prethodne godine (34%) među invazivnim izolatima.

Udio MRSA izolata je u laganom padu (21%) što bi odgovaralo stabilnom trendu nižih stopa MRSA među svim stafilokokima bez obzira na vrstu uzorka (12%) koja je ista kao i prošle godine.

Rezistencija na glikopeptide nije uočena u *E. faecalis*, a u *E. faecium* je ponovno dosegla 10%, no sveukupno se radi o malom broju izolata (7). Stope visoke rezistencije na aminoglikozide su i dalje visoke u obje vrste enterokoka.

Rezistencija *E. coli* na fluorokinolone (20%) nije se bitno promijenila u odnosu na prošlogodišnju stopu (21%). Udio sojeva *E. coli* koji proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. „extended spectrum beta-lactamases“, ESBL) je i dalje u laganom porastu (11%), dok je po prvi puta zabilježen udio *K. pneumoniae* izolata rezistentnih na 3. generaciju cefalosporina ispod 50% (48%). Najviše zabrinjava broj neosjetljivih invazivnih izolata *K. pneumoniae* na karbapeneme. Neosjetljivost je zabilježena u 2% invazivnih izolata tijekom 2014, što je u laganom porastu u odnosu na prošlogodišnje podatke (1%).

Demografski podaci za pacijente i porijeklo uzoraka prikazani su u tablici 3 i 4.

Zastupljenost rezistentnih izolata u pojedinim centrima prikazana je na slikama 1- 8.

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*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were added in 2005 and *Acinetobacter* spp. in 2015. 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 and when Croatia joined European Union, Croatian data were included into EARS-Net program of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 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. The advantages of participating in the European surveillance network is the possibility of comparing data between countries and having information about resistance in invasive isolates. 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 2014 a greater 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* and *Acinetobacter* spp. 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 2014 we have collected 131 isolates of *S. pneumoniae*, 1104 isolates of *E. coli*, 341 isolates of *K. pneumoniae*, 514 isolates of *S. aureus*, 226 enterococcal isolates (157 *E. faecalis* and 69 *E. faecium* isolates), 251 isolates of *P. aeruginosa* and 170 isolates of *Acinetobacter* spp. (Table 1). All of the 23 Croatian centres included in resistance surveillance in invasive isolates reported their data.

Carbapenem resistance in *P. aeruginosa* remains a big problem in Croatia. After a slight decrease in resistance in 2012., resistance in 2014. Reached the highest rate (35%) ever recorded so far. The rate of carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp. is still extremely high (88%).

For the first time, in 2014, percentage of penicillin non susceptible pneumococcal isolates is higher in invasive isolates (26%) than in isolates that colonize nasopharynx (24%), but high penicillin resistance rates are still lower in invasive isolates (1%) than in a total number of pneumococcal isolates (3%). Resistance to macrolides (28%) is lower than in 2013 (34%).

The rate of MRSA isolates is slightly decreasing (21%). This matches the stable trend of lower MRSA rates observed in mass surveillance (12%) over the last years.

There is no record of glycopeptide resistant *E. faecalis*, while the rate of glycopeptide resistant *E. faecium* is 10%. It is slightly higher than the rate which we observed a year before (7%), but altogether there is a small number of isolates (7).

Quinolone resistance rate in *E. coli* (20%) remained almost the same as last year (21%), but the proportion of *E. coli* isolates producing extended spectrum beta-lactamases (ESBL) is continuously growing and is 11% this year.

For the first time, proportion of *K. pneumoniae* isolates resistant to 3rd generation cephalosporins is lower than 50%. Of greatest concern, however, is the emergence of carbapenem resistance in *K. pneumoniae*. Carbapenem resistance rate is even higher this year (2%) than in 2013 (1%).

Demographic patient data and sample origin data are shown in Table 3 and 4.

Proportion of resistant strains by laboratory centres is shown in Figures 1- 8.

Tablica - Table 1.

Broj laboratorija i izolata prijavljenih u razdoblju od 2001.-2014.

Number of laboratories and number of isolates reported for the period 2001-2014

Godina	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E.coli</i>		<i>Enterococcus</i> spp.		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter</i> spp.	
	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolates	Lab	Izolati/ Isolate
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		
2013	16	119	21	533	20	1066	17	250	19	396	19	256	13	114
2014	17	131	19	514	20	1104	18	226	18	341	18	251	16	170

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 %	2013 %	2014 %
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin R	1	1	1	3	1	1	1	4	7	1	1	4	1
	Penicillin I+R	15	19	20	17	17	18	18	17	21	18	23	27	26
	Macrolides I+R	15	23	18	19	17	16	8	14	29	24	28	34	28
<i>S. aureus</i>	Oxacillin/Met R	32	37	37	38	37	36	38	35	27	27	22	24	21
<i>E. coli</i>	Aminopenicillins R	51	47	46	45	46	51	51	53	55	55	52	54	54
	Aminoglycosides R	6	7	7	6	5	6	6	6	6	7	7	7	10
	Fluoroquinolones R	5	5	7	8	9	15	13	15	17	20	17	21	20
	3. gen Cef R	2	3	4	3	1	1	3	4	8	7	8	9	11
	ESBL										9	7	9	11
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	13	5	4	5	6	3	2	5	5	1	5	9	6
	HL Aminoglycosides R	50	40	28	35	31	37	37	46	37	33	39	35	33
	Glycopeptides R	3	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	0
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	100	56	47	69	82	69	78	79	82	98	98	90	94
	HL Aminoglycosides R	100	67	41	63	62	59	59	65	60	66	61	55	64
	Glycopeptides R	<1	22	6	3	6	3	2	6	12	2	0	7	10
<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides R					38	33	38	51	49	43	45	51	48
	Fluoroquinolones R					18	23	34	44	48	43	43	45	46
	3. gen Cef R					46	34	40	54	56	50	44	50	48
	ESBL										51	52	50	48
	Carbapenems I+R										<1	<1	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin R					25	38	30	34	23				
	Piperacillin/Tazobactam R									16	23	18	23	32
	Ceftazidime R					6	11	14	13	12	17	14	20	28
	Carbapenems R					24	25	26	30	26	30	21	25	35
	Aminoglycosides R					35	47	40	39	26	34	26	24	37
	Fluoroquinolones R					34	35	30	33	27	34	24	23	28
<i>Acinetobacter</i> spp.	Carbapenems R												91	88

Tablica - Table 3.

Demografski podaci za Gram pozitivne invazivne izolate u 2014.g.

Demographic data for Gram positive invasive isolates in 2014

	<i>S.pneumoniae</i>		<i>S.aureus</i>		<i>Enterococcus</i> spp.	
	n=131		n=514		n=226	
	% tot	% PNPS	% tot	% MRSA	% tot	% VRE
UZORAK SAMPLE						
Krv / Blood	87	24	99	21	95	3
Likvor / CSF	13	35	1	25	1	0
SPOL GENDER						
M	63	29	56	20	65	4
Ž / F	35	22	40	22	31	1
Nepoznato / Unknown	2	0	4	26	4	0
DOB AGE						
0-4	19	46	2	0	10	0
5-19	6	0	2	0	1	33
20-64	41	27	41	17	34	3
>65	34	18	54	25	55	3
Nepoznato / Unknown	0	0	1	0	0	0
ODJEL DEPARTMENT						
Intenzivna / ICU	19	8	12	43	13	10
Interna / Medical	63	30	68	44	56	3
Kirurgija / Surgery	1	0	5	52	10	0
Ostalo/ Other	17	27	15	27	21	0

PNSP=Penicillin Non-Susceptible *S. Pneumoniae*
VRE=Vancomycin Resistant Enterococcus

MRSA=Methicillin Resistant *S.aureus*

Tablica - Table 4.

Demografski podaci za Gram negativne invazivne izolate u 2014.g.

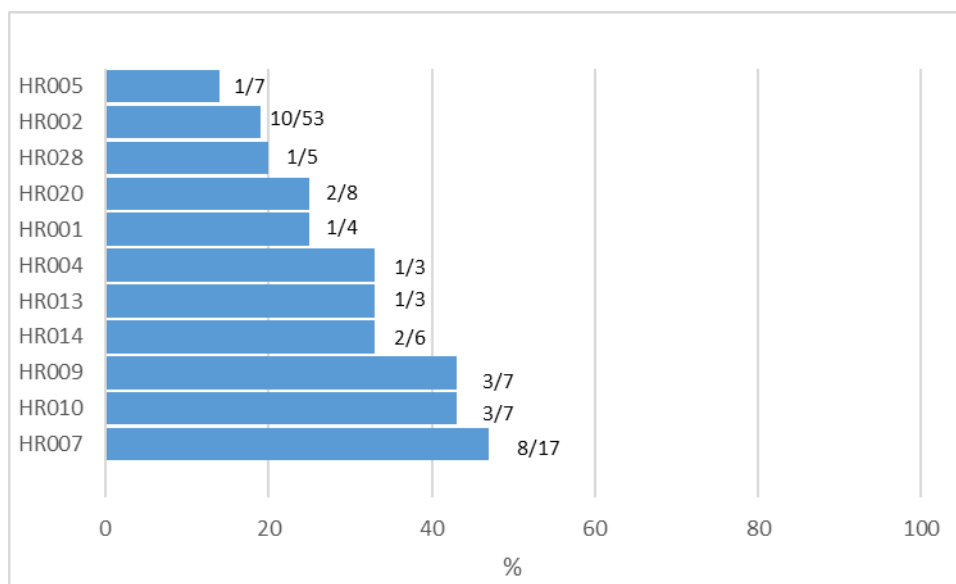
Demographic data for Gram negative invasive isolates in 2014

	<i>E.coli</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	n=1104			n=170		n=341		n=251	
	% tot	% FREC	% CREC	% tot	% CRA	% tot	% CRKP	% tot	% CRPA
UZORAK SAMPLE									
Krv / Blood	99	20	10	96	87	99	48	98	35
Likvor / CSF	<1	0	0	4	67	<1	0	2	25
SPOL GENDER									
M	40	25	14	62	87	59	49	66	35
Ž / F	56	16	6	35	90	37	45	27	9
Nepoznato / Unknown	4	27	16	3	5	4	47	7	35
DOB AGE									
0-4	4	4	11	4	57	11	75	6	40
5-19	1	7	7	2	75	2	57	4	36
20-64	32	18	7	43	86	30	44	37	38
>65	62	24	11	49	0	55	43	50	31
Nepoznato / Unknown	1	0	0	2	0	2	0	3	0
ODJEL DEPARTMENT									
Intenzivna / ICU	4	14	2	35	93	10	64	21	38
Interna / Medical	81	3	9	44	82	52	33	41	35
Kirurgija / Surgery	7	33	15	13	86	12	62	16	41
Ostalo/ Other	8	29	14	8	73	26	58	22	23

FREC=Fluoroquinolone Resistant *E.coli*
CRPA=Carbapenem Resistant *P. aeruginosa*CREC=3rd gen. Cephalosporine Resistant *E.coli*
CRA=Carbapenem Resistant *Acinetobacter* spp.CRKP=3rd gen. Cephalosporine Resistant *K. pneumoniae*

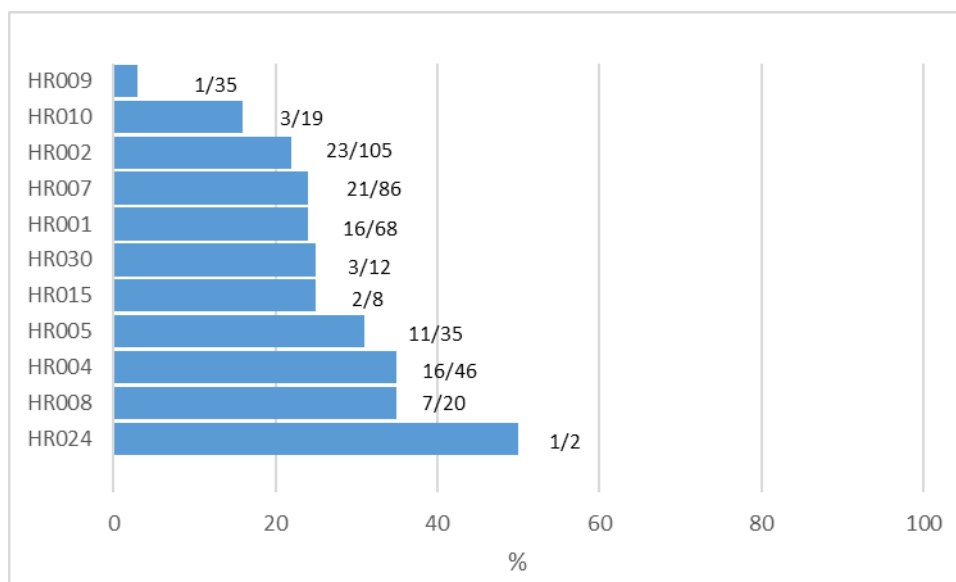
Slika - Figure 1.

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



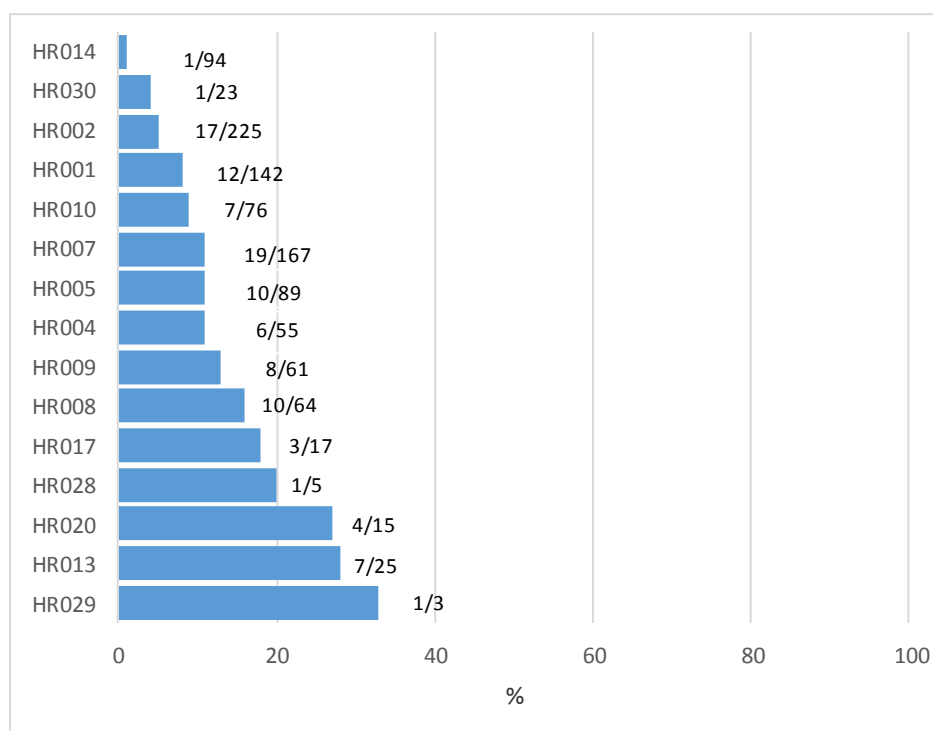
Slika - Figure 2.

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



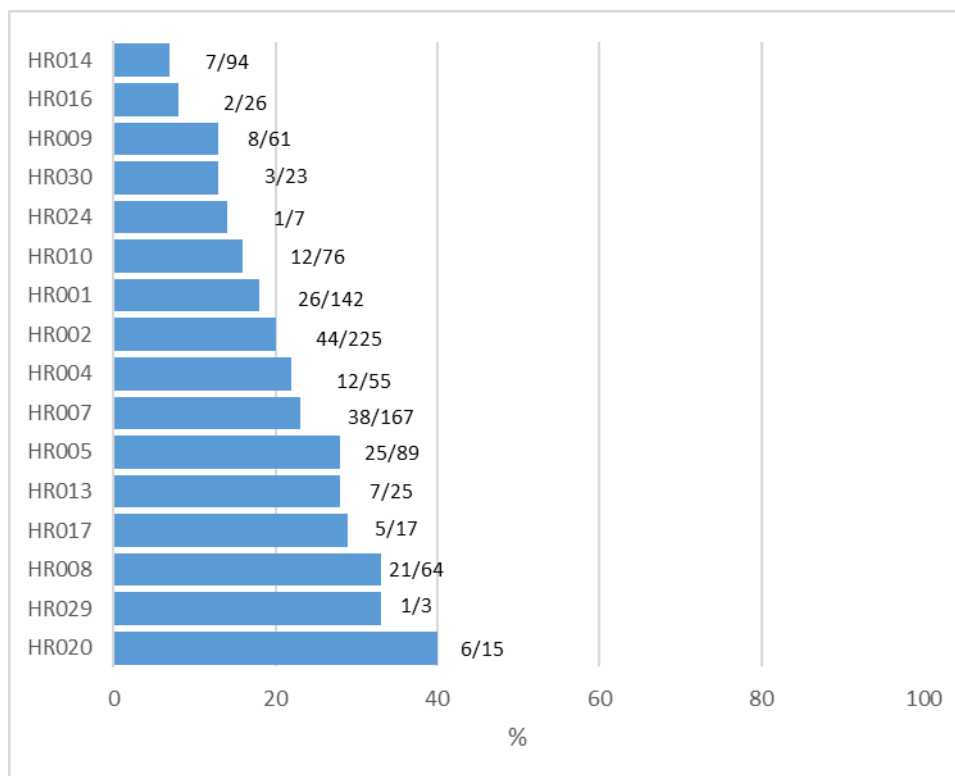
Slika - Figure 3.

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



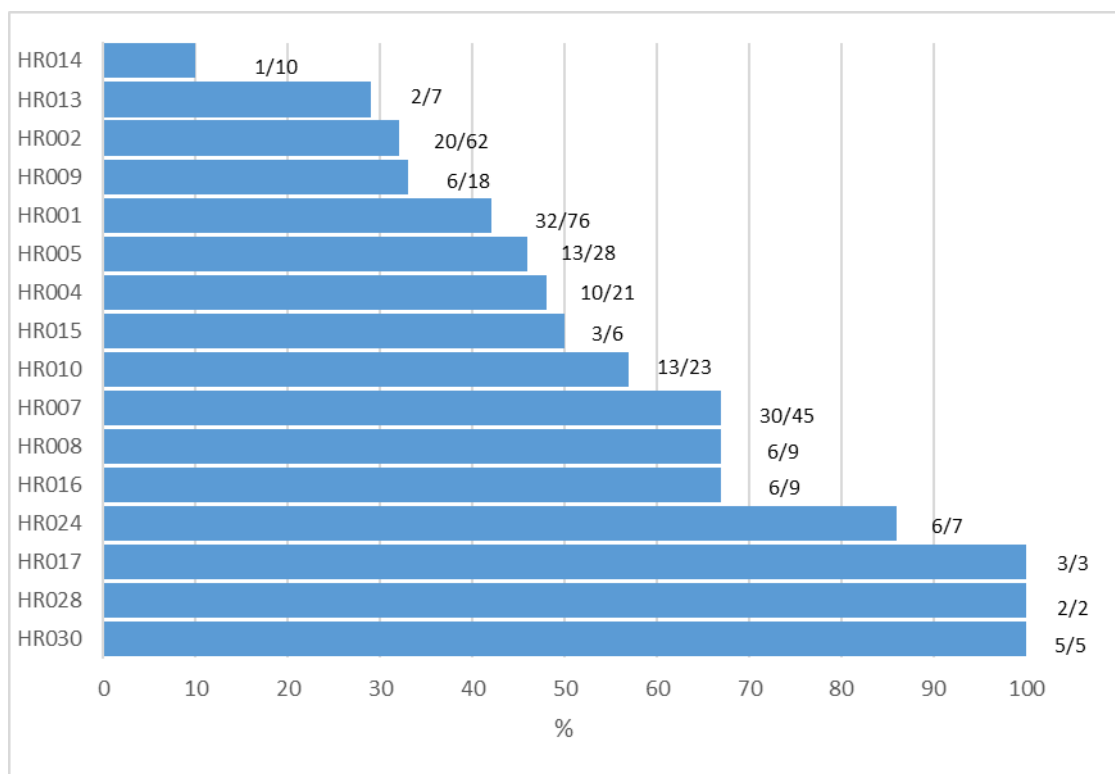
Slika - Figure 4.

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



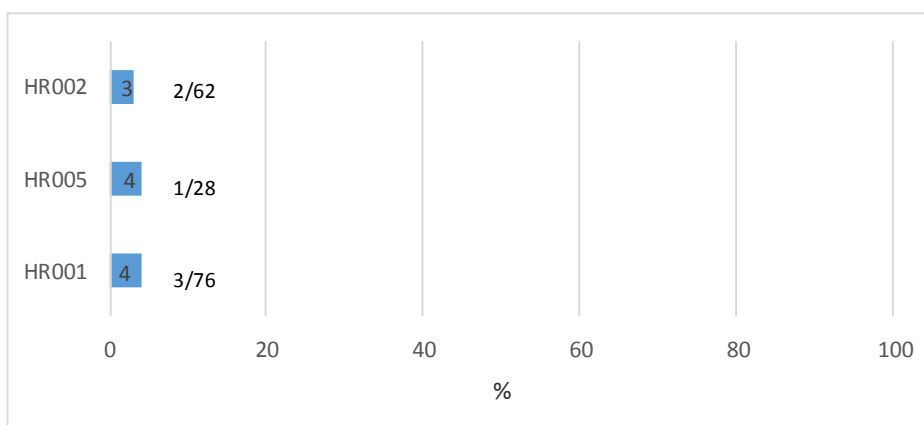
Slika - Figure 5.

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



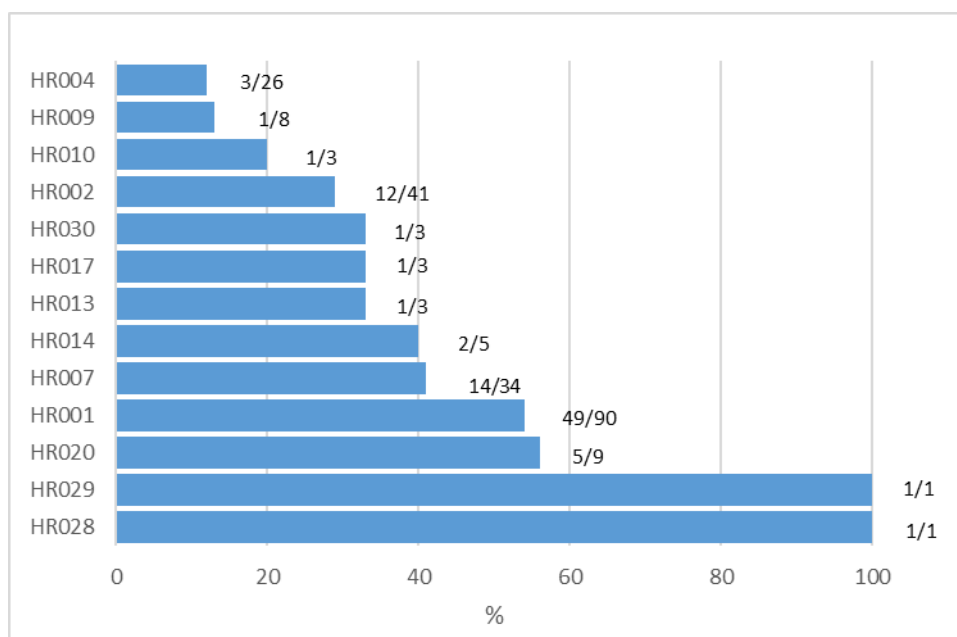
Slika - Figure 6.

Udio (%) karbapenem rezistentnih izolata *K. pneumoniae* (CRKP) po laboratorijima
Proportion (%) of carbapenem non-susceptible K. pneumoniae (CRKP) by laboratory



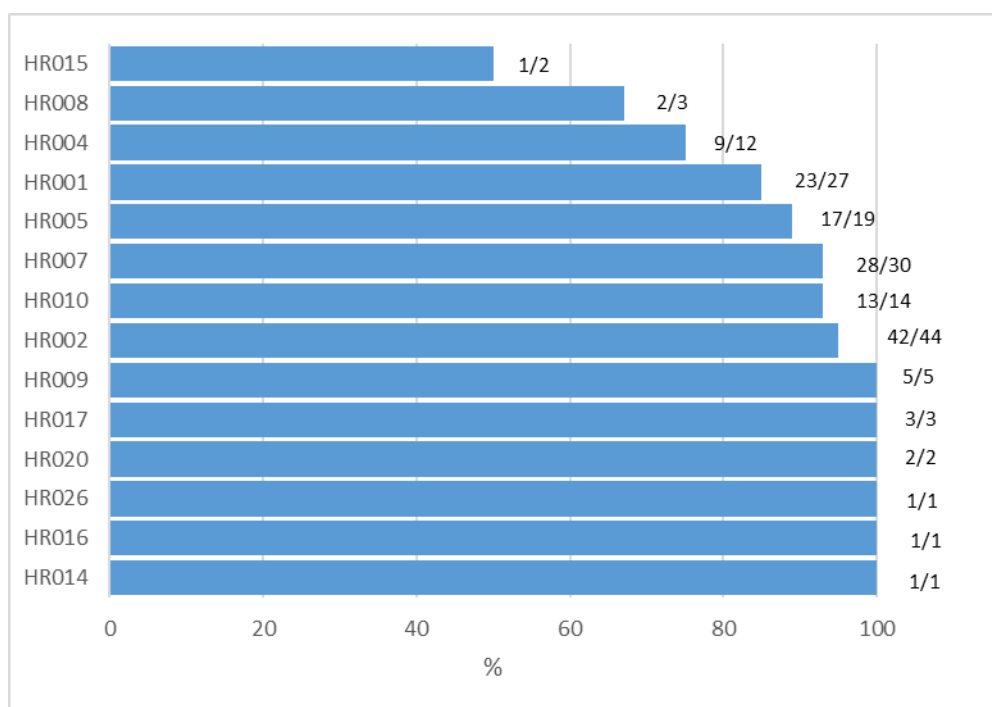
Slika - Figure 7.

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



Slika - Figure 8.

Udio (%) karbapenem rezistentnih izolata *Acinetobacter* spp. po laboratorijima
Proportion (%) of carbapenem resistant Acinetobacter spp. by laboratory



Legenda za slike 1-8. *Legend to figures 1-8*

HR001	KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB
HR002	KLINIKA ZA INFektivNE BOLESTI "DR. F. MIHALJEVIĆ" + KB MERKUR
HR004	KLINIČKA BOLNICA "DUBRAVA"
HR005	OPĆA BOLNICA SVETI DUH
HR007	KLINIČKA BOLNICA SPLIT
HR008	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE OSJEČKO-BARANJSKE
HR009	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE BRODSKO-POSAVSKE
HR010	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE VARAŽDINSKE
HR011	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ZADARSKE ŽUPANIJE
HR013	OPĆA BOLNICA PULA
HR014	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE MEĐIMURSKE
HR015	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE BJELOVARSKO-BILOGORSKE
HR016	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE KOPRIVNIČKO-KRIŽEVAČKE
HR017	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO "SVETI ROK"
HR018	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE ŠIBENSKO-KNINSKE
HR020	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE DUBROVAČKO-NERETVANSKE
HR024	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE KRAPINSKO-ZAGORSKE
HR025	OPĆA BOLNICA OGULIN
HR026	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE LIČKO-SENJSKE
HR028	KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA
HR029	OPĆA ŽUPANIJSKA BOLNICA PAKRAC
HR030	ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO ŽUPANIJE VUKOVARSKO-SRIJEMSKE
HR033	KLINIKA ZA DječJE BOLESTI ZAGREB

POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ *ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA*

Prim. Marina Payerl Pal, dr. med.

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

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

Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj *Antibiotic consumption in Croatia*

Izvanbolnička potrošnja antibiotika

Praćenje potrošnje antibiotika u Hrvatskoj započelo je 2001. godine u okviru European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) metodologijom koju su koristile sve zemlje uključene u praćenje. Podaci o potrošnji antibiotika (J01) prikupljaju se u skladu s anatomsko-terapijsko-kemijskom klasifikacijom (ATK) na petoj razini, a objavljuju se na četvrtoj i trećoj razini, odvojeno za bolnice i izvanbolničku potrošnju.

Do 2013. godine prikupljeni podaci su uneseni u ABC kalkulator, koji se redovito, svake godine usklađivao s hrvatskim tržištem. Za 2014. godinu priređena je excel tablica-predložak u koju su unijeti podaci o potrošnji antibiotika, a koja je usklađena s predloškom za ESAC-Net u okviru The European Surveillance System (TESSy) praćenja potrošnje antibiotika. Potrošnja antibiotika se izražava u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika po danu (DDD/TID).

Zadnje tri godine (2012., 2013., 2014.) u Hrvatskoj pratimo ambulantnu potrošnju iz dva izvora (veledrogerija, HZZO). Podatke dobivene od HZZO-a koristimo kao službene podatke o potrošnji antibiotika, jer se temelje na propisanim i izdanim receptima te ih smatramo pouzdanijim. U 2014. godini kao denominator je korišten broj stanovnika prema popisu iz 2011. godine (4 284 889), kao i u prethodne dvije godine, dok je do 2012. denominator iznosio (4 555 219) .

U Tablici 1 i Slici 1 prikazani su podaci za ambulantnu potrošnju antibiotika, prema podacima dobivenim od HZZO-a, koje smatramo reprezentativnim podacima za ambulantnu potrošnju. Na tablici 3 i slici 1 uočava se razlika u potrošnji antibiotika ovisno o izvoru podatka. Prema podacima dobivenim iz veledrogerija potrošnja je viša (2,16 DDD/TID), osobito u klasi J01C, kod koje razlika iznosi 1,27 DDD/TID (tablica 4 i slika 2). Razlozi mogu biti kupovanje antibiotika na privatni recept te direktno naručivanje antibiotika putem veledrogerija za potrebe ambulanti primarne zdravstvene zaštite.

U 2014. godini ambulantna potrošnja iznosi 21,40 DDD/TID, što je vrlo slično potrošnji u prethodnoj godini (21,10 DDD/TID). Nažalost, nije nastavljen trend pada potrošnje antibiotika.

Širokospektralni penicilnski antibiotici (J01CA; J01CR) pokazuju porast u potrošnji, dok su uskosppektralni zastupljeni s vrlo malim udjelom (J01CE) ili se njihov udio u potrošnji niti ne prikazuje (J01CF). Klase antibiotika makrolidi-linkozamidi (J01F); kinoloni (J01M) i klasa ostali (J01XE) pokazuju trend porasta potrošnje u 2014. godini.

Klasa tetraciklini (J01 AA) bilježi najnižu potrošnju od kada se provodi praćenje, kao i klasa sulfonamida (J01 EE).

Ambulantna potrošnja u Hrvatskoj čini 92% od ukupne potrošnje antibiotika. U zadnje tri godine praćenja, za koje koristimo isti izvor podataka i isti denominator, te se mogu međusobno uspoređivati, bilježi se vrlo slična potrošnja, koja se kreće u vrijednosti nešto višoj od 21 DDD/TID.

Za očekivano i željeno smanjenje ambulantne potrošnje antibiotika i nadalje je potrebno ustrajno provoditi edukaciju o racionalnoj upotrebi antibiotika zdravstvenih radnika i javnosti. Ambulantna slika potrošnje antibiotika ukazuje na nedovoljno korištenje postojećih nacionalnih smjernica (grlobolja, urinarne infekcije), a što bi trebalo služiti kao oslonac pri odluci o potrebi propisivanja antibiotika i njihovu odabiru antibiotika.

Outpatient Antibiotic Consumption

Surveillance of antibiotic consumption in Croatia began in 2001 under the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) methodology, used by all countries involved in the surveillance. The data on antibiotic consumption (J01) are collected in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification on the fifth level, and are published on the fourth and third levels, separately for hospitals and outpatient consumption.

Up until 2013, the data collected were entered into the ABC calculator, which was routinely and annually harmonised with the Croatian market. For 2014, the data on antibiotics consumption were entered into the Excel template table, which had been harmonised with the template for ESAC-Net under The European Surveillance System (TESSy) for the surveillance of antibiotic consumption. Antibiotic consumption is expressed in defined daily doses per 1,000 inhabitants per day (DDD/TID).

In the past three years (2012, 2013 and 2014), outpatient antibiotic consumption in Croatia was monitored with regard to two sources (wholesale pharmacies, Croatian Health Insurance Fund (CHIF)). The data obtained from the CHIF are used as official data on antibiotics consumption since they are based on prescriptions written out, therefore we consider them to be reliable. In 2014, the population number from the 2011 census (4,284,889) was used as the denominator like in the previous two years, while up until 2012 the denominator was 4,555,219.

Table 1 and Figure 1 show the data for ambulatory antibiotics consumption, according to the data obtained from the CHIF, which we consider to be representative for outpatient consumption. Table 3 and Figure 2 show differences in antibiotic consumption, depending on the source of the data. According to the data obtained from wholesale pharmacies, the consumption is greater (2.16 DDD/TID), particularly within the J01C class, where the difference is 1.27 DDD/TID (Table 4 and Figure 2). The reasons for that might be antibiotic purchase with private prescriptions, and direct ordering of antibiotics from wholesale pharmacies for primary health care.

In 2014, the ambulatory antibiotics consumption was 21.40 DDD/TID, which is very similar to the consumption in the previous year (21.10 DDD/TID). Unfortunately, the decreasing trend of antibiotic consumption did not continue.

There is an increase in the consumption of broad-spectrum penicillin antibiotics (J01CA; J01CR), while narrow-spectrum ones have a very small proportion (J01CE), or else the proportion of their consumption is not even shown (J01CF). There was an increase in the consumption of macrolide-lincosamides (J01F), quinolones (J01M) and other antibiotics (J01XE) in 2014.

We have registered the lowest consumption of both the tetracycline (J01 AA) and sulphonamide (J01 EE) classes since the beginning of the surveillance.

The outpatient antibiotic consumption in Croatia constitutes 92 % of the total antibiotic consumption. In the last three years of the surveillance, for which we are using the same data source and denominator, which makes them comparable, there was a very similar consumption, slightly higher than 21 DDD/TID.

For the expected and desired decrease in the clinical antibiotic consumption it is still necessary to continuously educate health workers and the public on the rational antibiotic consumption. The outpatient antibiotic consumption shows that the existing national guidelines (sore throat, urinary tract infections) are insufficiently used. They should serve as a reference point when deciding on whether to prescribe antibiotics, and on which antibiotics to choose.

Tablica - Table 1

Izvanbolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)

Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014*
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	1.91	2.01	1.74	1,81	1,73	1,57	1,46	1,39	1,35	1,19	1,12
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	5.10	5.07	4.30	4,31	3,86	3,60	3,09	2,84	2,96	3,00	3,05
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	1.71	1.42	1.41	1,34	1,24	1,07	0,91	0,88	0,85	0,79	0,72
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0.06	0.05	0.05	0,05	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
JO1CR	Kombinacije s beta-laktamaza inhibitorima	5.04	5.21	4.43	5,26	5,61	5,06	5,55	5,93	7,91	7,50	7,80
JO1DA	Cefalosporini I gen. I gen. cephalosporins	1.87	1.85	1.66	1,88	1,56	1,21	1,05	0,84	0,82	0,77	0,72
	Cefalosporini II gen. II gen. cephalosporins	1.19	1.29	1.15	1,02	1,55	1,59	1,50	1,19	1,80	1,77	1,85
	Cefalosporini III gen. III gen. cephalosporins	0.39	0.42	0.42	0,56	0,55	0,61	0,59	0,53	0,57	0,45	0,24
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	1.64	1.57	1.35	1,4	1,17	0,98	0,87	0,73	0,72	0,67	0,66
JO1F	Macrolides, lincosamides	2.27	2.82	2.73	3,40	3,24	3,24	3,19	2,89	3,03	2,80	2,91
JO1G	Aminoglycosides	0.01	0.01	0.01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,05
JO1MA	Fluoroquinolones	1.47	1.57	1.56	1,41	1,41	1,33	1,31	1,32	1,55	1,47	1,50
JO1XE	Nitrofurantoin				0,47	0,63	0,68	0,69	0,60	0,72	0,72	0,79
UKUPNO TOTAL		22.66	23.29	20,81	22,92	22,60	20,95	20,22	19,16	21,72	21,10	21,40

* 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)

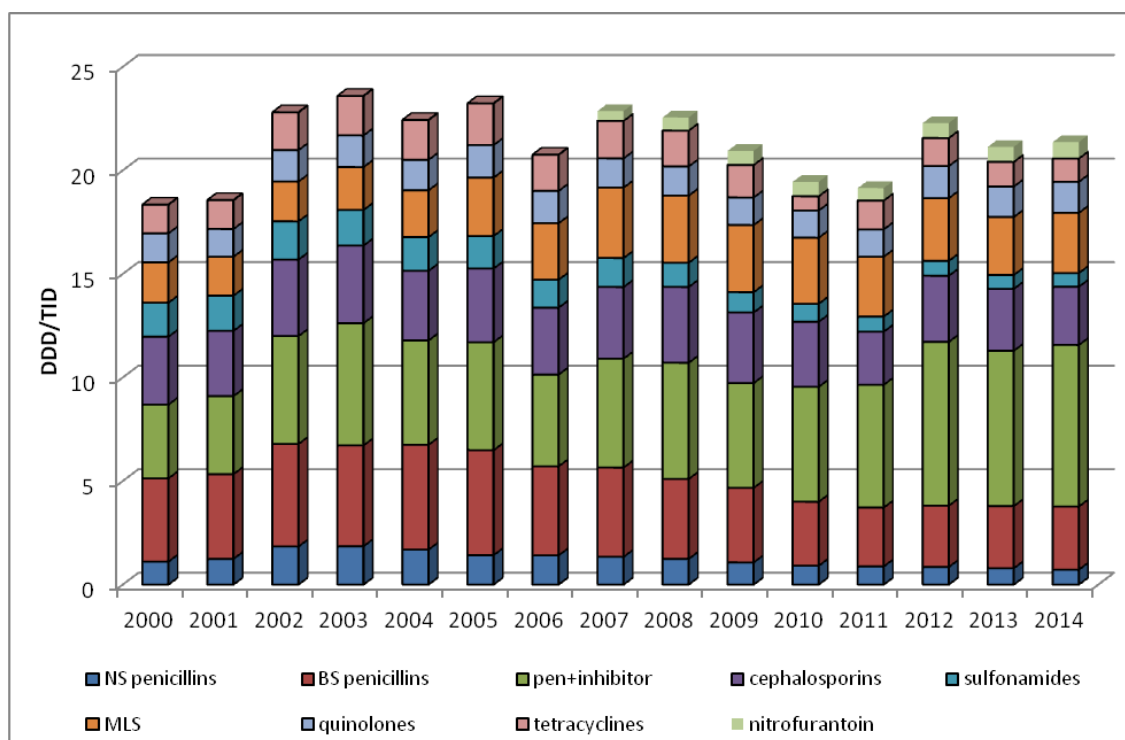
ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014*
JO1AA	Tetracyclines	0.08	0.09	0.07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,07	0,06	0,05	0,04
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	0.15	0.15	0.12	0,09	0,08	0,05	0,04	0,06	0,06	0,09	0,04
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	0.20	0.14	0.12	0,10	0,06	0,01	0,01	0,04	0,03	0,03	0,02
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0.03	0.03	0.03	0,04	0,02	0,00	0,00	0,03	0,04	0,03	0,03
JO1CR	Kombinacije s beta- laktamaza inhibitorima	0.40	0.36	0.27	0,22	0,25	0,23	0,22	0,51	0,52	0,45	0,48
JO1DA	Cefalosporini I gen. cephalosporins	0.09	0.11	0.10	0,11	0,09	0,10	0,09	0,11	0,10	0,08	0,09
	Cefalosporini II gen. cephalosporins	0.27	0.25	0.22	0,22	0,19	0,15	0,21	0,23	0,23	0,21	0,20
	Cefalosporini III + IV gen. cephalosporins	0.09	0.12	0.11	0,13	0,14	0,16	0,16	0,16	0,15	0,16	0,19
JO1DH	Carbapenems	0.02	0.02	0.02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,07	0,07	0,06	0,07
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	0.09	0.08	0.07	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06	0,04	0,05
JO1F	Macrolides, lincosamides	0.10	0.12	0.10	0,11	0,11	0,12	0,11	0,15	0,16	0,15	0,14
JO1G	Aminoglycosides	0.10	0.11	0.10	0,09	0,10	0,10	0,09	0,12	0,11	0,10	0,11
JO1MA	Fluoroquinolones	0.15	0.18	0.17	0,19	0,19	0,21	0,21	0,23	0,22	0,22	0,23
JO1XA	Glycopeptides	0.02	0.02	0.02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03
JO1XD	Metronidazole	0.01	0.06	0.05	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,08	0,09
JO1XE	Nitrofurantoin				0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02
UKUPNO TOTAL		1.80	1.84	1.57	1,57	1,49	1,40	1,39	1,96	1,98	1,80	1,87

* Popis stanovništva 2011/ The Croatian Bureau of Statistics, Census 2011

Slika - Figure 1

Izvanbolnička potrošnja u Hrvatskoj, 2000.-2014.

Ambulatory antibiotic consumption in Croatia, 2000 - 2014



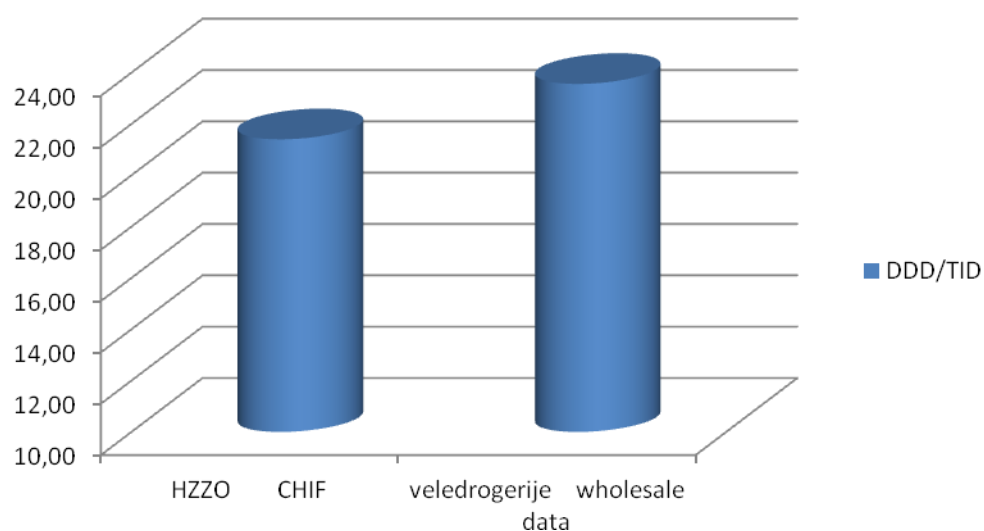
Tablica - Table 3

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

	HZZO CHIF	veletrgovala wholesales data
DDD	33469267,9	36845953,1
TID	21,40	23,56

Slika - Figure 2

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



Tablica - Table 4

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

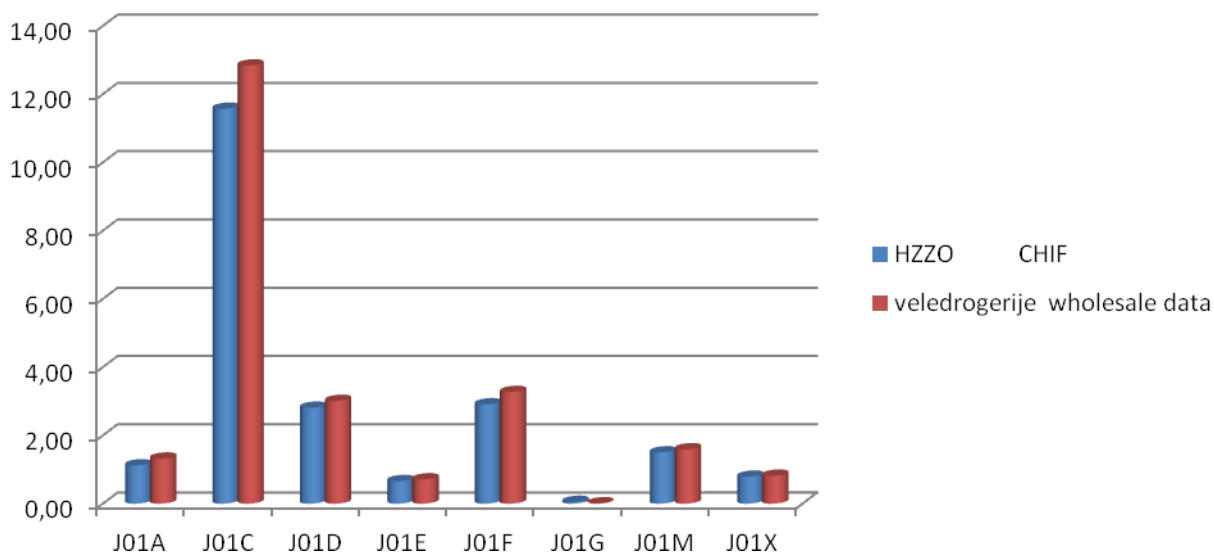
Ambulant antibiotic consumption (DDD/TID) by class, comparison between CHIF data and wholesales data

DDD/TID	HZZO CHIF	veleprodajnika wholesales data
J01A	1,12	1,32
J01C	11,57	12,84
J01D	2,81	3,01
J01E	0,66	0,71
J01F	2,91	3,27
J01G	0,05	0,01
J01M	1,50	1,59
J01X	0,79	0,82

Slika - Figure 3

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

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



Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama

U 2014. godini nastavljeno je prikupljanje bolničke potrošnje antibiotika – skupina J01 u skladu s ATK klasifikacijom.

Podaci o potrošenim paketićima/ampulama uneseni su u excel tablicu – predložak, što je novost u odnosu na dotadašnje praćenje kada su se podaci unosili u ABC kalkulator. Navedena promjena je iz razloga usklađivanja s praćenjem potrošnje s ESAC-Net , a u okviru TESSY-a.

Prikupljeni su i administrativni podaci od svake bolnice na zasebnom formularu (broj bolničkoopskrbnih dana, broj primitaka, broj kreveta, broj dječjih kreveta, broj JIL-ova).

U praćenje bolničke potrošnje antibiotika od 2011. godine uključena je i dnevna bolnica, tako da se prikupljaju podaci za dnevnu bolnicu (broj terapijskih dana) što omogućuje objektivniji prikaz potrošnje antibiotika u odnosu na aktivnosti bolnice.

Prikaz bolničke potrošnje nalazi se u tablici 2. Od 2012. godine kao denominator se koriste podaci popisa stanovništva iz 2011. godine.

Od 2006. godine prikupljaju se podaci o bolničkoj potrošnji antibiotika paralelno iz dva izvora (veledrogerije, bolničke ljekarne).

Prikupljanjem podataka o bolničkoj potrošnji antibiotika od bolničkih ljekarni omogućeno je izračunavanje potrošnje antibiotika te izražavanje potrošnje u definiranim dnevnim dozama (DDD) na 100 bolničkih dana (BOD), što je mnogo precizniji pokazatelj potrošnje u odnosu na prikazivanje potrošnje izražene na 1000 stanovnika po danu (TID), kako je bilo uobičajeno do 2006. godine.

Usporednim praćenjem potrošnje antibiotika iz dva izvora (bolničke ljekarne, veledrogerije) kroz osam godina uočava se razlika u ukupnoj potrošnji i po klasama antibiotika (tablica 5, slika 4) pa je tako i u 2014. uočena razlika u ukupnoj potrošnji od 0,07 DDD/100 BOD, što je najmanje uočena razlika do sada (tablica 5, slika 4).

U 2015. godini podatke o bolničkoj potrošnji većina bolnica je poslala elektronskim putem na adresu iskra.antibiotici@gmail.com uz dosadašnji način slanja na CD-u poštom na adresu Ministarstva zdravlja, što je značajno pojednostavilo prikupljanje i obradu podataka. Također se nastavilo s uhodanom praksom slanja obrađenih podataka na provjeru u svaku ustanovu uz mogućnost komparacije potrošnje u svim prethodnim godinama praćenja za dotičnu bolničku ustanovu.

Bolnička potrošnja antibiotika u 2014. godini iznosi 1,87 DDD/TID (tablica 2), što je za 0,07 DDD više od prethodne godine. Ako se kao denominator koriste bolničkoopskrbni dani (BOD) , tada je potrošnja u 2014. godini iznosila 41,00 DDD/100 BOD, što je više u odnosu na prethodnu godinu (40,10) (tablica 6, slika 5). Porast potrošnje se bilježi za klasu penicilna (J01C); cefalosporina (J01D); sulfonamida (J01E); makrolid/linkozamid (J01F); klasu kinolona (J01M); klasu ostali (J01X). Dvije klase bilježe pad potrošnje, klasa tetraciklina (J01A) te klasa aminoglikozida (J01G). (tablica 7; slika 6).

U 2014. godini se nastavlja gotovo izjednačavanje potrošnje klase penicilina i klase cefalosporina, odnosno razlika iznosi 0,6 DDD/100 BOD, što je najmanja razlika u potrošnji

između te dvije najzastupljenije klase, čija potrošnja zajedno čini preko 60% ukupne potrošnje antibiotika (tablica 7, slika 6).

Reorganizacijom bolničkog sustava došlo je do spajanja više različitih ustanova u jednu, međutim u većini se nastavilo s praćenjem istih kao zasebnih ustrojstvenih jedinica zbog profila same ustanove i mogućnosti kvalitetnije analize potrošnje antibiotika. Kliničke ustanove K10 i K12 su pripojene većim kliničkim centrima. U 2014. godini 13 **kliničkih ustanova** dostavilo je podatke o potrošnji antibiotika u (tablica 8).

Raspon potrošnje se kretao od 21,7 do 125,4 DDD/100 BOD. Razlike u potrošnji su odraz različitih profila bolničkih ustanova.

Svega četiri klinike (K02; K04; K05; K09) bilježe pad u potrošnji antibiotika u odnosu na godinu prije. U sedam klinika (K01; K06; K07; K08; K11; K13; K15)) uočava se porast potrošnje. U dvije klinike (K03 i K14) potrošnja je stabilna i ne bilježe se osobite promjene u potrošnji. Na slici 7 se dobro uočavaju trendovi u potrošnji antibiotika za svaku kliničku ustanovu.

Potrošnja antibiotika u skupini koju čine 21 **opća bolnica** kreće se od 41 do 80,1 DDD/100 BOD, što odražava vrlo različite pristupe u propisivanju antibiotika u ovoj najhomogenijoj skupini bolnica (tablica 9). Pet općih bolnica troši u rasponu od 41 – 50 DDD/100 BOD (tablica 9). Najveći broj općih bolnica (8) troši u rasponu od 51-60 DDD/100 BOD, a pet od 61-70 DDD/BOD. Dvije opće bolnice bilježe potrošnju između 71-80 DDD/100BOD, dok je bolnica O20 potrošila više od 80 DDD/100 BOD, što je gotovo dvostruko više od bolnice s najnižom potrošnjom u ovoj skupini bolnica. Od 21 opće bolnice u svega 4 se uočava pad potrošnje antibiotika (O 01; O 03; O 14; O 17). Čak 15 općih bolnica povećalo je potrošnju antibiotika u 2014. godini. Bolnica O 07 i O 13 bilježe sličnu potrošnju kao i prethodne godine. Bolnica O 17 zadnjih šest godina kontinuirano pokazuje trend pada potrošnje, dok bolnica O 21 kontinuirano trend porasta potrošnje. (slika 8).

Potrošnja antibiotika u **psihijatrijskim bolnicama** kreće se od 3,5 do 17,7 DDD/100BOD (tablica 10). U 2014. godini u pet psihijatrijskih bolnica uočava se pad potrošnje, dok je u tri bolnice ona u porastu. Jedino u bolnici P 02 nema oscilacija u potrošnji u zadnje dvije godine (slika 9).

Specijalne bolnice su podijeljene u dvije velike grupe s obzirom na njihov profil rada i kao takve bilježe veliki raspon u potrošnji antibiotika. U prvoj skupini nalazi se 11 bolnica, koje su namijenjene liječenju (akutnom/kroničnom), dok je u drugoj skupini 11 ustanova namijenjeno rehabilitaciji. U prvoj skupini ustanova raspon potrošnje se kreće od 12,4 do 62,5 DDD/100 BOD. U drugoj skupini kretanje potrošnje antibiotika je od 0,4 do 13,2 DDD/100 BOD (tablica 11, slika 10).

Rezistencija bakterija na antibiotike jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema današnjice. Osobito je izražena u bolničkim sredinama. Praćenjem potrošnje antibiotika kako u bolničkoj sredini, tako i u izvanbolničkoj sredini ne uočavaju se željeni trendovi smanjenja potrošnje. Neke bolničke ustanove bilježe porast potrošnje, odnosno trend porasta promatrano kroz razdoblje od nekoliko godina. Samo međusobna suradnja stručnjaka različitih profila, vrlo odgovorno propisivanje antibiotika te rukovođeno propisivanje (“antibiotic stewardship”) mogu pridonijeti smanjenju potrošnje, a time i smanjenju nastanka rezistencije.

Antibiotic consumption in Croatian hospitals

In 2014, the data collection with regard to antibiotic consumption in hospitals continued – the J01 group in accordance with the ATC classification.

The data on spent packages/ampoules were entered into the Excel template table, which is a novelty compared to the previous surveillance period, during which data were entered into the ABC calculator. The aforementioned change was introduced so that the consumption surveillance could be harmonised with ESAC-Net, under TESSy.

The administrative data were also collected from each hospital using a separate form (number of bed days, number of admissions, number of beds, number of children's beds, number of intensive care units). The surveillance of hospital antibiotic consumption in 2011 also includes collecting data for the day hospital (number of therapy days), which enables a more objective overview of antibiotic consumption with regard to the hospital activities.

The overview of the hospital consumption is shown in Table 2. Since 2012, the data from the 2011 census have been used as the denominator. Since 2006, the data on the hospital antibiotic consumption have been collected from two sources (wholesale pharmacies, hospital pharmacies).

Collecting data on the hospital antibiotic consumption from hospital pharmacies enabled antibiotic consumption to be calculated and expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed days (BD), which is a more accurate indicator of consumption compared with consumption expressed in 1,000 inhabitants per day (TID), which was customary up to 2006.

The surveillance of antibiotic consumption from two sources simultaneously (hospital pharmacies, wholesale pharmacies) for eight years has shown a difference in the total consumption and consumption per antibiotic classes (Table 5, Figure 4), and thus in 2014 there was also a difference in the total consumption of 0.07 DDD / 100 BD, which is the smallest difference registered to date (Table 5, Figure 4).

In 2015, most of the hospitals sent their data on hospital consumption electronically to iskra.antibiotici@gmail.com along with the usual way of sending the data on a CD via post to the address of the Ministry of Health, which simplified data collection and processing significantly. The usual practice of sending processed data for checking to each institution, with a possibility of comparing the consumption in all of the previous surveillance years for the hospital institution concerned, was also continued.

The hospital antibiotic consumption in 2014 amounted to 1.87 DDD/TID (Table 2), which is 0.07 DDD more than in the previous year. If bed days (BD) are used as the denominator, then the consumption in 2014 amounted to 41.00 DDD / 100 BD, which is 40.10 more compared to the previous year (Table 6, Figure 5). There was an increase in the consumption of penicillins (J01C), cephalosporins (J01D) sulphonamides (J01E), macrolide/lincosamides (J01F), quinolones (J01M) and other antibiotics (J01X). There was a decrease in the consumption of two classes of antibiotics: tetracyclins (J01A) and aminoglycosides (J01G). (Table 7, Figure 6).

In 2014, the consumption of penicillins and cephalosporins was almost equal. The difference was 0.6 DD / 100 BD, which is the smallest difference in the consumption of the two most

represented classes, whose joint consumption figures amount to over 60% of the total antibiotic consumption (Table 7, Figure 6).

The reorganisation of the hospital system has led to different institutions being merged into one. However, the surveillance in them continued as if they were separate units due to the profile of the institution and the possibility of a better analysis of antibiotic consumption. The K10 and K12 clinical institutions were merged with larger clinical centres. In 2014, 13 **clinical institutions** submitted data on antibiotic consumption (Table 8). Their consumption ranged between 21.7 and 125.4 DDD / 100 BD. The differences in the consumption reflect different hospital institution profiles. Only four clinics (K02, K04, K05 and K09) have registered a decrease in antibiotic consumption compared to the previous year. In seven clinics (K01, K06, K07, K08, K11, K13 and K15) there has been an increase in antibiotic consumption. In two clinics (K03 and K14) the consumption is stable, without significant changes. Figure 7 shows clearly the trends in antibiotic consumption for each clinical institution.

Antibiotic consumption in the group consisting of 21 **general hospitals** ranges between 41 and 80.1 DDD / 100 BD, which reflects quite different approaches to prescribing antibiotics in this most homogeneous group of hospitals (Table 9). Five general hospitals consume 41-50 DDD / BD (Table 9). The greatest number of general hospitals (8) consume 51-60 DDD / 100 BD, while five consume 61-70 DDD / BD. In two general hospitals, antibiotic consumption is 71-80 DDD / 100 BD, while the O20 hospital consumed more than 80 DDD / 100 BD, which is almost twice as much as in the hospital with the lowest consumption in this hospital group. Out of 21 general hospitals, only 4 registered a decrease in antibiotic consumption (O01, O03, O14 and O17). There was an increase in antibiotic consumption in as many as 15 general hospitals in 2014. In the O07 and O13 hospitals there was a similar consumption as in the previous year. In the O17 hospital, there has been a continuous decrease in antibiotic consumption in the past six years, while in the O21 hospital, there has been a continuous increase. (Figure 8).

Antibiotic consumption in **psychiatric hospitals** ranges between 3.5 and 17.7 DDD / 100 BD (Table 10). In 2014, five psychiatric hospitals registered a decrease in antibiotic consumption, while three hospitals registered an increase. Only in the P02 hospital there have been no oscillations in relation to antibiotic consumption in the past two years (Figure 9).

Special hospitals are divided into two large groups with regard to their working profile. As such, they are characterised by a wide range of antibiotic consumption. The first group consists of 11 hospitals for treatment (acute/chronic), while the second group consists of 11 institutions for rehabilitation. In the first group, antibiotic consumption ranges between 12.4 and 62.5 DDD / 100 BD. In the second group, antibiotic consumption ranges between 0.4 and 13.2 DDD / 100 BD (Table 11, Figure 10).

Nowadays, bacterial resistance to antibiotics is one of the greatest issues in the area of public health. It is especially pronounced in hospital environments. Antibiotic consumption surveillance in both the hospital environment and outpatient environment did not show the desired reduction of antibiotic consumption. In some hospital institutions there is an increase of antibiotic consumption, or an increasing trend over several years. Only a cooperation between experts of different profiles, very responsible practice of prescribing antibiotics, and antibiotic stewardship may contribute to a reduced consumption, and less bacterial resistance with it.

Tablica - Table 5

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

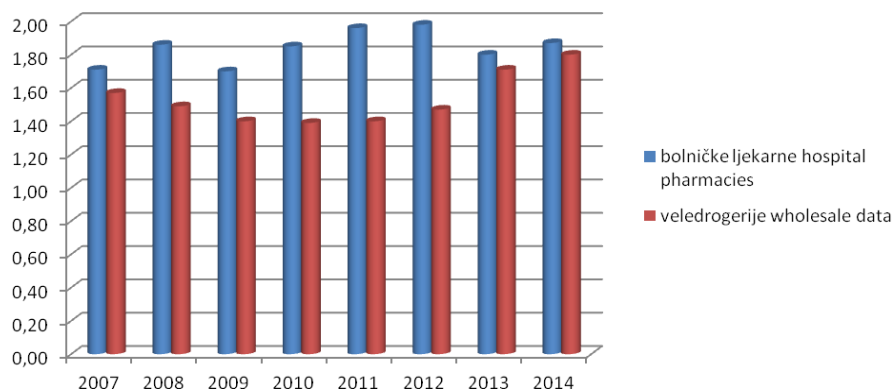
Hospital antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between hospital pharmacy data and wholesales data

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
2013	1,80	1,71
2014	1,87	1,80

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)

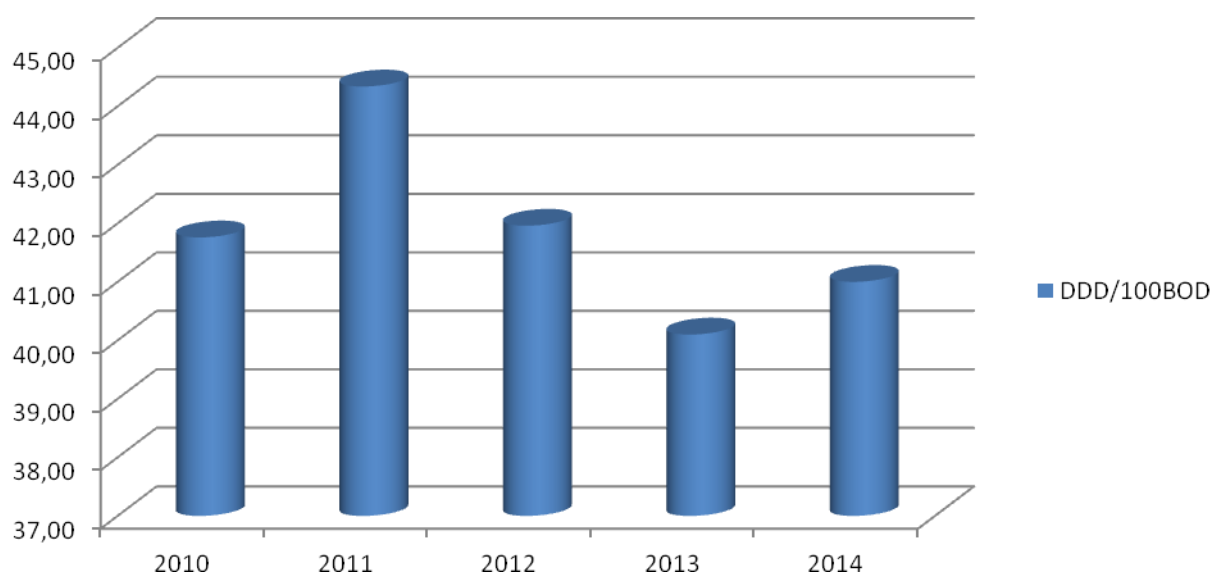
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)

godina year	DDD/100 BOD DDD/100 BD
2010	41,76
2011	44,34
2012	41,96
2013	40,10
2014	41,00

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

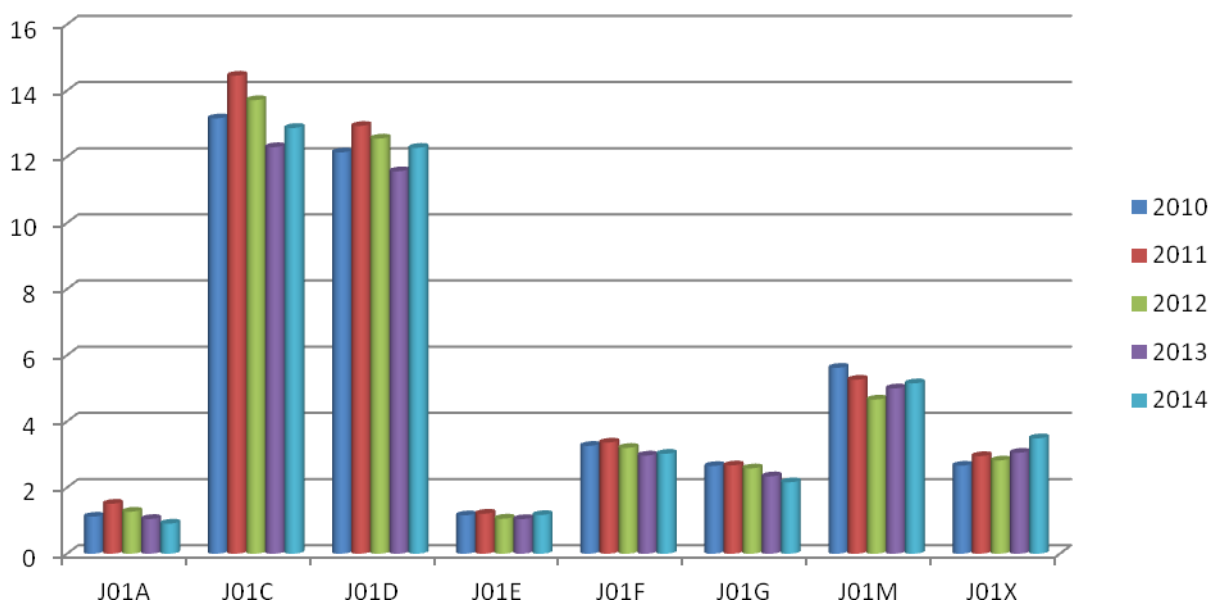
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD) by class, origin of data - hospital pharmacies

klasa/class	godina/year				
	2010	2011	2012	2013	2014
J01A	1,12	1,51	1,27	1,05	0,91
J01C	13,16	14,45	13,71	12,29	12,87
J01D	12,13	12,93	12,55	11,56	12,27
J01E	1,16	1,21	1,06	1,05	1,17
J01F	3,26	3,36	3,2	2,97	3,02
J01G	2,65	2,67	2,58	2,34	2,16
J01M	5,62	5,26	4,66	5,00	5,15
J01X	2,66	2,95	2,82	3,05	3,49

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 2014.

Clinical institutions - antibiotic consumption in 2014

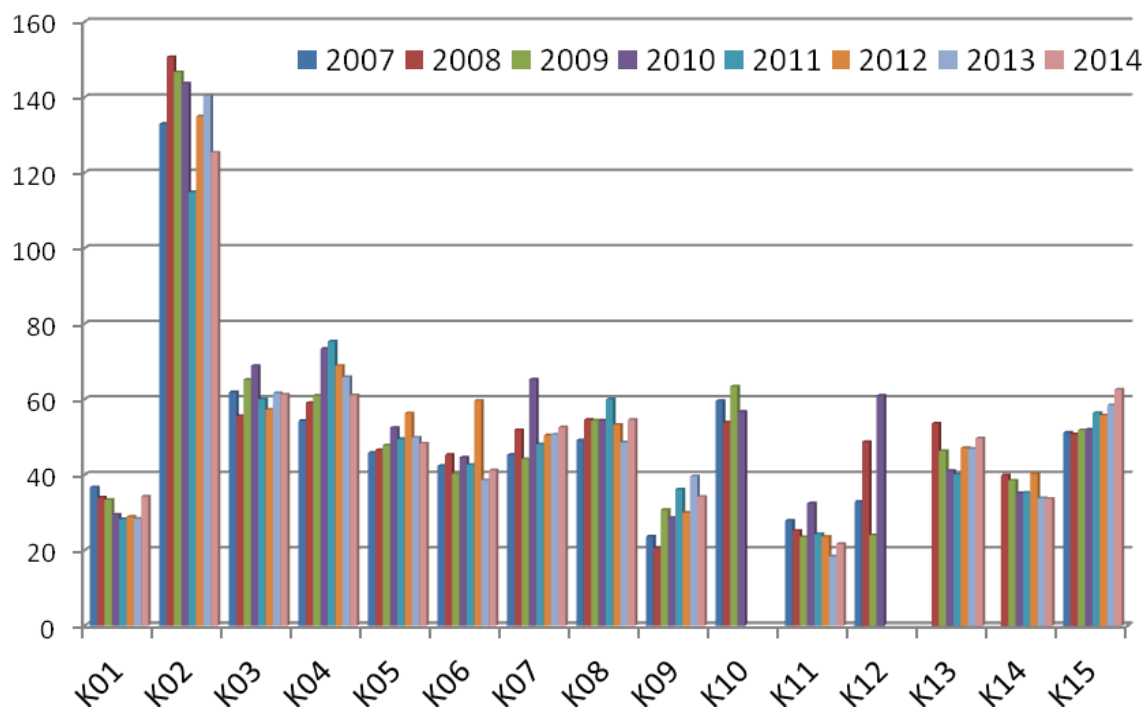
USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
K 01	34,3	0,1	6,1	13,5	1,4	6,4	4,3	0,5	1,9
K 02	125,4	2,5	50,1	34,7	2,7	14,2	3,1	7,9	10,2
K 03	61,3	0,4	22,3	15,5	2,5	3,8	2,1	7,9	6,8
K 04	61,1	1,8	22,3	14,8	2,1	4,0	1,9	9,1	5,1
K 05	48,3	1,5	17,1	11,7	0,9	2,73	3,3	7,0	4,1
K 06	41,2	0,4	8,3	18,3	1,1	2,5	2,3	4,1	4,1
K 07	52,6	0,5	12,6	15,3	3,4	4,1	2,1	8,3	6,3
K 08	54,6	1,9	12,8	18,9	1,4	2,6	1,8	9,6	5,4
K 09	34,2	0,1	4,1	22,6	0,3	0,5	2,4	3,6	0,6
K 10*									
K 11	21,7	2,0	5,3	9,8	0,3	0,6	0,8	0,4	2,6
K 12*									
K 13	49,7	0,0	17,2	10,6	2,4	4,5	2,3	2,7	10,1
K 14	33,6	0,2	8,2	16,6	0,8	2,3	2,0	1,0	2,5
K 15	62,6	0,5	21,5	15,6	0,0	4,6	2,7	12,1	5,6

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

Slika - Figure 7

Kliničke ustanove - potrošnja antibiotika 2007.-2014.

Clinical insitutions - antibiotic consumption in 2007-2014



Tablica - Table 9

Opće bolnice - potrošnja antibiotika 2014.

General hospitals - antibiotic consumption in 2014

USTANOVA INSTITUTION	UKUPNO TOTAL	DDD/100 BOD, DDD/100 BD							
		JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
O 01	54,4	1,8	19,5	14,8	0,4	4,5	5,4	3,3	4,7
O 02	49,1	0,6	25,2	12,1	0,3	2,3	2,6	3	3
O 03	58,3	4,6	10,1	26,6	0,5	6,7	2,7	3,1	4,2
O 04	46,5	2,2	6,2	14,7	0,8	6,2	5,2	8,3	2,9
O 05	60	3,4	24,6	9,1	0,6	6,1	4,8	6,6	4,7
O 06*									
O 07	70,9	3,1	23	22,8	1,3	4,7	7,6	5,4	2,9
O 08	61,9	2,1	27,2	13	1,7	4,3	2,5	6,9	4,2
O 09	72	1,1	22,6	25,3	0,8	5,6	5,5	5,9	5,2
O 10									
O 11	58,8	1,2	19,2	19,5	0,9	4,4	2,7	6	4,8
O 12	49	1,6	17,5	11,6	1	4	1,5	7,9	3,9
O 13	61,5	0,5	21,1	22,7	0,9	5,9	1,7	5	3,7
O 14	41	2	16,1	11,3	1,3	2,8	2,1	2,5	3
O 15	62,6	1	20,6	19	0,5	3,2	5,5	5,5	7,3
O 16**									
O 17	56,7	0,6	17,4	21,4	0,7	4	2,7	4,6	5,3
O 18	56,5	1,9	24,3	12,9	0,3	2	2	9,6	3,4
O 19	52,4	0,1	21	10,6	0,9	3,4	4,2	8,9	3,3
O 20	80,1	3,4	16,2	32,7	0,3	6,8	3,4	12,5	4,8
O 21	65,5	0,4	22,3	16,9	0,7	7,4	4,5	7,2	6,1
O 22	54,7	0,6	11,9	20,7	0,5	3,6	3	11,4	3
O 23	62,6	0,7	22,6	19,4	0,5	8,9	3,8	3	3,7
O 24	46,1	0,8	15,5	10,5	2,4	1,9	3	8,5	3,4

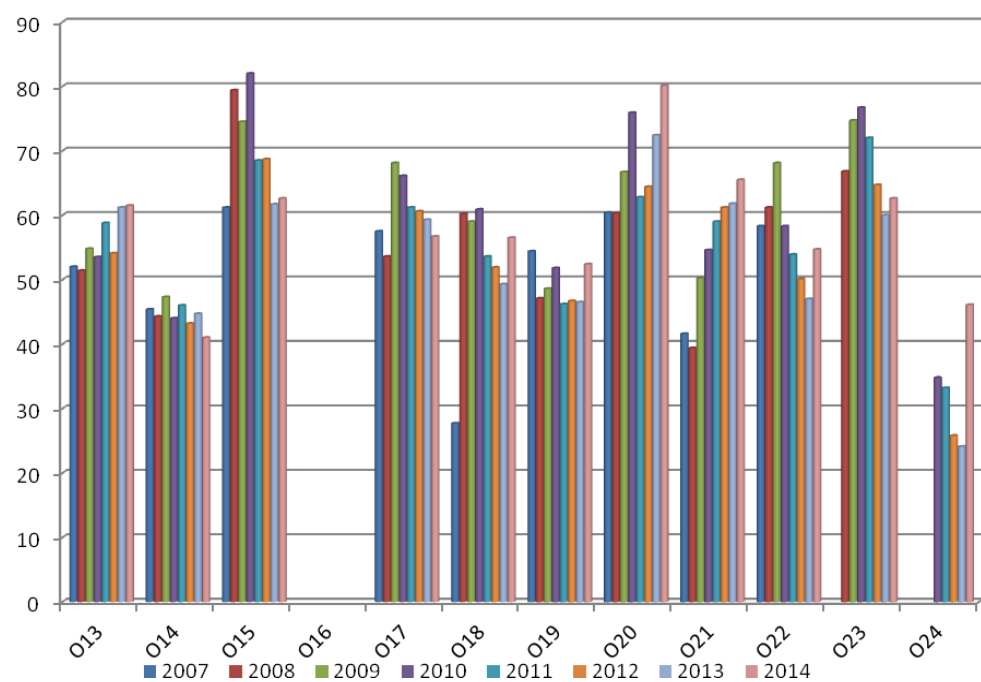
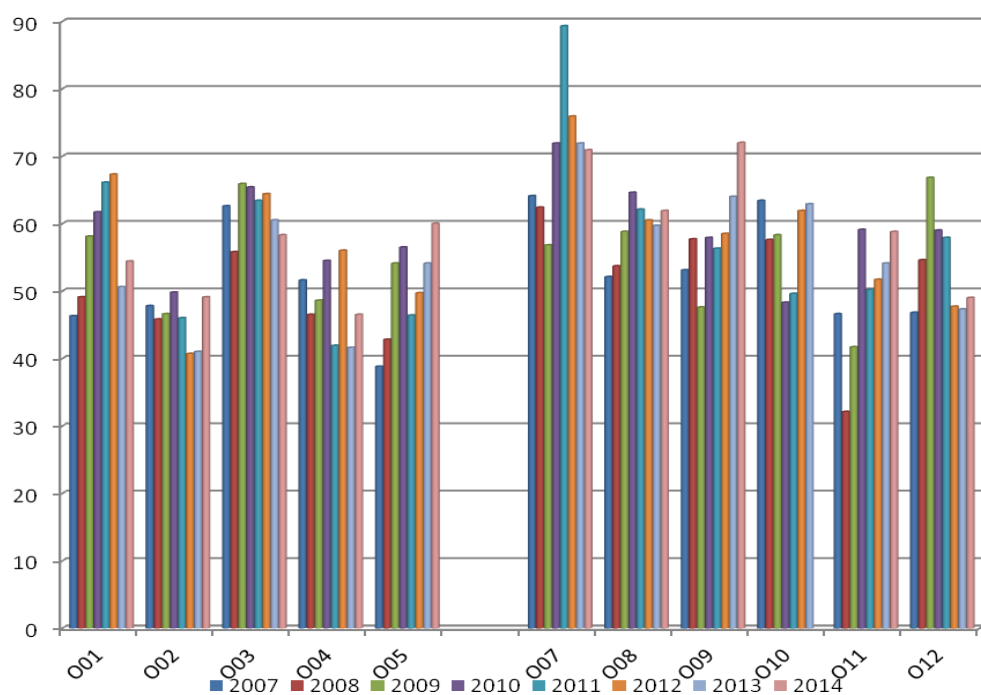
* premještena u skupinu specijalnih bolnica / transferred to the group of specialized hospitals

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

Slika - Figure 8

Opće bolnice - potrošnja antibiotika 2007.-2014.

General hospitals - antibiotic consumption 2007-2014



Tablica - Table 10

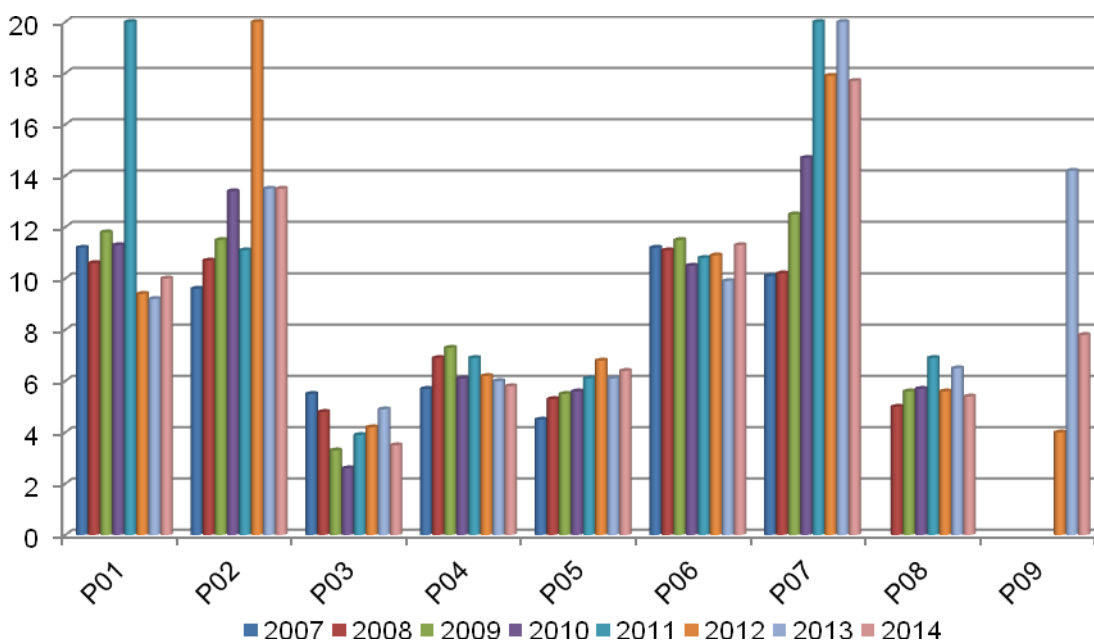
Psihijatrijske ustanove - potrošnja antibiotika 2014.

Psychiatric institutions – antibiotic consumption in 2014

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO / TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
P 01	10	0,1	5,5	1,6	0,7	0,8	0,2	0,8	0,4
P 02	13,5	0	6,5	2,3	0,8	0,9	0,1	2,3	0,5
P 03	3,5	0	2	0,3	0	1,1	0	0	0,1
P 04	5,8	0,5	2,1	1,2	0,4	0,6	0	1	0
P 05	6,4	0,2	3,1	1	0,1	0,7	0	1,1	0,2
P 06	11,3	0,2	6,7	1,1	0,3	1	0,2	1,5	0,3
P 07	17,7	0	1,8	10,4	0,3	0,7	2,5	0,9	1
P 08	5,4	0,2	3,4	0,6	0,3	0,1	0,1	0,2	0,4
P 09	7,8	0,4	2,7	0,8	0,2	0,2	0,5	0,9	2,1

Slika - Figure 9

Psihijatrijske ustanove - potrošnja antibiotika 2007.-2014.

Psychiatric institutions – antibiotic consumption 2007-2014

Tablica - Table 11

Specijalne bolnice - potrošnja antibiotika 2014.

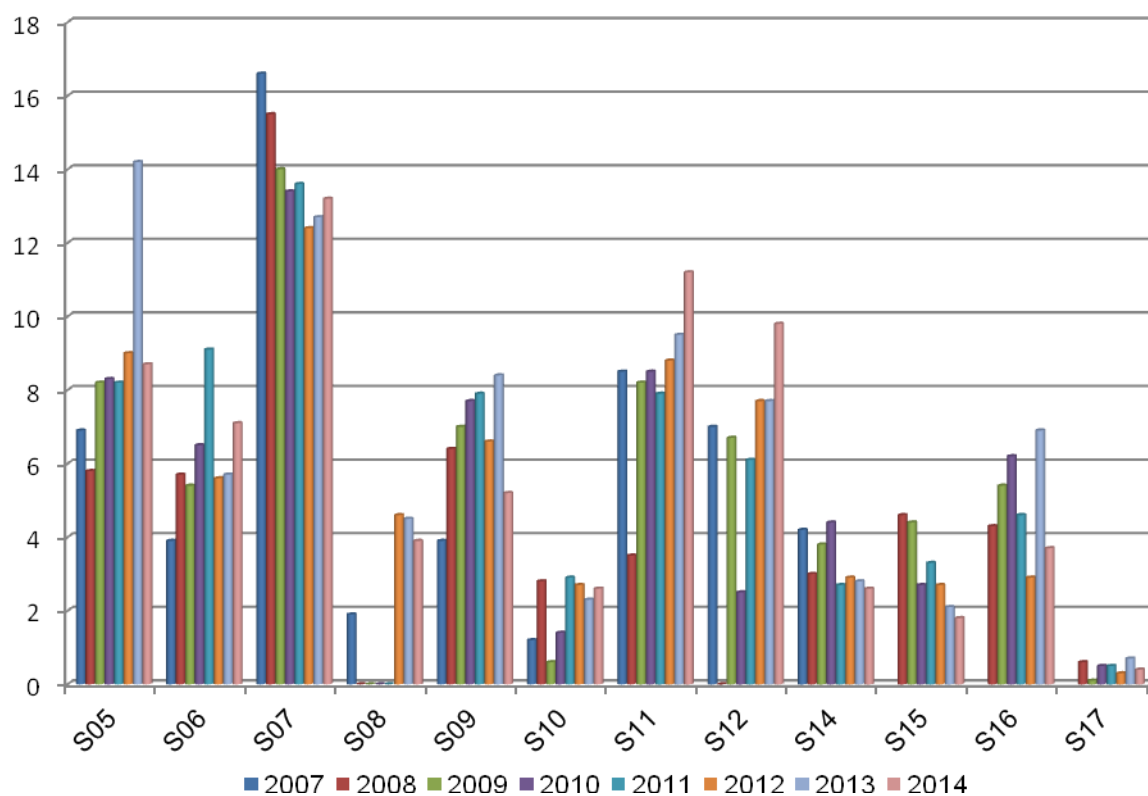
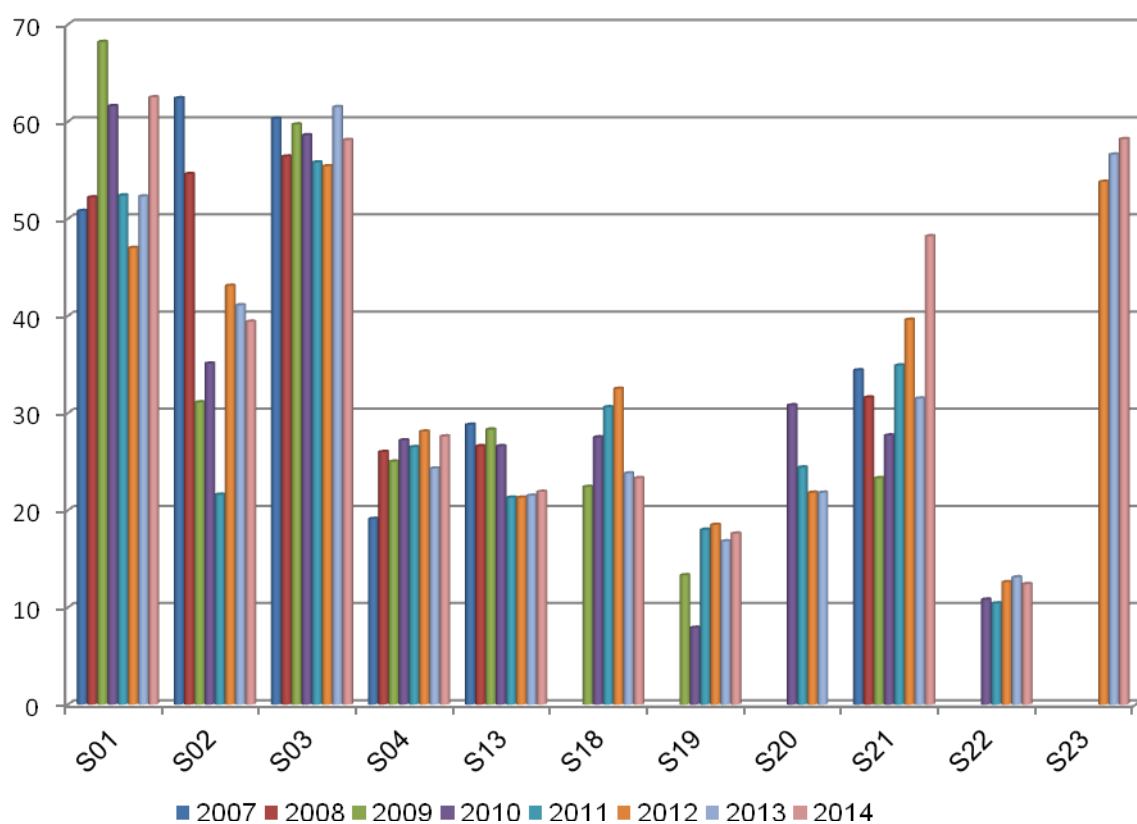
Specialised hospitals – antibiotic consumption in 2014.

	DDD/100 BOD, DDD/100 BD								
USTANOVA INSTITUTION	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
S 01	62,5	2,3	17,7	8,1	3,5	6,6	8,4	12,4	3,5
S 02	39,4	0,1	10,8	13,5	0,2	14,1	0,3	0,2	0,1
S 03	58,1	1	20,5	9,5	2,2	5,8	6,8	11,2	1,2
S 04	27,6	0,8	11,4	4,2	3,6	0,8	1,9	3,2	1,5
S 13	21,9	4,1	3,7	4,3	1,6	0,8	1,2	3,8	2,5
S 18	23,3	1,1	11,6	6,3	0,5	0,6	0,4	2,5	0,4
S 19	17,6	0,1	2,9	7,7	2,3	0,5	0,4	3,6	0,2
S 20									
S 21	48,2	0	21,4	12,4	0,1	4,9	0,5	5,6	3,2
S 22	12,4	0,2	3,3	6,6	0	1	1	0,3	0
S 23	58,2	0	0,2	41,3	0	11,8	0	1,7	3,2
S 05	8,7	0,1	4,4	1,5	0,6	0,6	0,3	1	0,2
S 06	7,1	0	2,9	0,9	0,8	0,1	0,0	1,6	0,8
S 07	13,2	0	4,5	2,7	0,6	1,2	0,5	3,1	0,7
S 08	3,9	0	1,5	0,9	0,4	0,2	0,1	0,8	0
S 09	5,2	0	2,9	0,3	0,3	1,7	0	0	0
S10	2,6	0,2	0,9	0,2	0,4	0,1	0	0,7	0,1
S11	11,2	0,1	5,1	3,2	0,7	0,4	0,1	1,2	0,5
S12	9,8	2	5,8	0,4	0,3	1,2	0	0,2	0
S14	2,6	0,1	0,9	0,8	0,1	0,5	0	0,3	0
S15	1,8	0	1	0,3	0	0,4	0	0	0
S16	3,7	0,1	1,7	0,4	0,2	0,3	0	0,4	0,6
S17	0,4	0	0,3	0,05	0,02	0	0	0	0

Slika - Figure 10

Specijalne bolnice - potrošnja antibiotika 2007.-2014.

Specialised hospitals – antibiotic consumption 2007-2014



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*