

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 ZDRAVSTVA
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 2015.g.

Izdavač
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

***Antibiotic resistance
in Croatia, 2015***

Published by
The Croatian Academy of Medical Sciences

AUTORI / AUTHORS

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

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, mag. MLD

Tisak / Printed by INTERGRAF-BI

Zagreb, 2016

ISSN 1846-1654

Za izdavanje ove monografije zahvaljujemo na potpori Ministarstvu zdravstva 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**, 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.
 Sabina Cviljević, dr.med.
 Irena Franolić, dr. med.
 Sonja Hejtmanek, dr. med.
Prim.dr.sc. **Blaženka Hunjak**, dr.med.
Prim. dr. sc. **Ines Jajić**, dr. med.
 Vlatka Janeš Poje, 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.
Prof.dr.sc. **Ivana Mareković**, 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.
 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.
 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.
 Marijana Zadravec, dr.med.

SADRŽAJ

PREDGOVOR / PREFACE	5
I. REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2015. GODINI	7
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2015	
<i>Arjana Tambić Andrašević, Tera Tambić</i>	
UVOD / INTRODUCTION	8
MATERIJALI I METODE / MATERIALS AND METHODS	12
REZULTATI / RESULTS	14
DISKUSIJA / DISCUSSION	18
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)	35
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	37
<i>Enterococcus faecalis</i>	40
<i>Enterococcus faecium</i>	42
<i>Haemophilus influenzae</i>	44
<i>Echerichia coli</i>	46
<i>Proteus mirabilis</i>	48
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.	52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54
<i>Acinetobacter baumannii</i>	56
<i>Salmonella</i> spp.	58
<i>Campylobacter jejuni</i>	60
<i>Campylobacter coli</i>	62
<i>Shigella</i>	64
Anaerobne bakterije / Anaerobs	65
II. OSJETLJIVOST <i>M. TUBERCULOSIS</i> U HRVATSKOJ U 2015. GODINI	66
SENSITIVITY OF <i>M. TUBERCULOSIS</i> IN CROATIA IN 2015	
<i>Vera Katalinić-Janković</i>	
III. PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U INVAZIVNIH IZOLATA	
ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN INVASIVE ISOLATES	75
<i>Arjana Tambić Andrašević, Silvija Šoprek</i>	
IV. POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ	88
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA	
<i>Marina Payerl Pal, Arjana Tambić Andrašević</i>	

PREDGOVOR:

Dvadeset godina kontinuiranog praćenja rezistencije na antibiotike! Dugačak je to staž kojim se može pohvaliti samo još mali broj europskih država. Sustavno praćenje rezistencije bakterija na antibiotike započelo je u Hrvatskoj 1996.g. osnivanjem Odbora za praćenje rezistencije pri Kolegiju javnog zdravstva Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH). Naši stručnjaci su već davno uočili prijetnju koju predstavlja pojava i širenje multirezistentnih bakterija, a kad je praćenje rezistencije bakterija i potrošnje antibiotika krajem 1990-tih pokrenuto na europskoj razini kroz projekte European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) i European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Hrvatska se sa svojom mrežom centara koji prate rezistenciju spremno uključila u ove europske inicijative. Daljnje jačanje mreže praćenja rezistencije u Hrvatskoj predstavljalo je osnivanje Referentnog centra Ministarstva zdravlja za praćenje rezistencije na antibiotike pri Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ 2003.g., koji je preuzeo sve zahtjevnije zadatke laboratorijske podrške o kojoj uvelike ovisi kvaliteta objavljenih rezultata. Odbor AMZH i Referentni centar organiziraju redovite sastanke mreže za praćenje rezistencije na kojima se raspravljaju rezultati praćenja, problemi koji zahtijevaju ciljne studije, ali i usvajaju novosti u metodologiji testiranja osjetljivosti bakterija i komentiraju rezultati vanjske kontrole kvalitete testiranja osjetljivosti na antibiotike. S obzirom na sve brži razvoj novih mehanizama rezistencije na antibiotike metodologija izvođenja testova osjetljivosti postaje sve zahtjevnija, a usklađivanje s europskim standardima obveza svih zemalja članica Europske unije. Stoga se unutar Odbora 2011.g. osnovalo nacionalno Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike, hrvatska verzija tijela „National Antibiotic Committee, NAC“ koje se preporuča osnovati svim zemljama koje koriste standarde europskog odbora European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST). U okviru Odbora osnovana je 2003.g. i hrvatska podružnica internacionalne organizacije The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) što je daljnje produbilo suradnju s internacionalnim mrežama za kontrolu širenja antimikrobne rezistencije. EARSS i ESAC projekti su prerasli u kontinuirane programe Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) a sudjelovanje u EARS-Net i ESAC-Net programima ECDC-a je postalo obvezujuće za sve članice Europske unije. Kontinuirano sudjelovanje u ECDC programima je osnovna platforma za izmjenu podataka o rezistenciji s drugim zemljama i jačanje međunarodne suradnje. Najveći poticaj u daljnjem radu na kontroli širenja rezistencije u Hrvatskoj predstavljalo je osnivanje Interdisciplinarne sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) 2006.g. pri Ministarstvu zdravlja RH. Ovo tijelo (engl. „intersectorial coordination mechanism“, ICM) koordinira sve aktivnosti na području kontrole rezistencije na antibiotike u području humane medicine, veterine i poljoprivrede te su tako rezultati praćenja rezistencije i potrošnje antibiotika u Hrvatskoj postali neizostavni dio aktivnosti predviđenih nacionalnim programom za kontrolu širenja otpornosti na antibiotike te podloga za razvijanje drugih aktivnosti poput pisanja nacionalnih smjernica o uporabi antibiotika i provođenja javnih kampanja. U dugom stažu praćenja rezistencije na antibiotike izmijenile su se generacije mikrobiologa koje su svojim marljivim radom i vrijednim rezultatima doprinose našem razumijevanju pojave i širenja različitih multirezistentnih uzročnika. Kontinuirana suradnja Odbora i Referentnog centra s međunarodnim stručnjacima i institucijama osigurala je pravovremenu primjenu novosti u metodologiji testiranja osjetljivosti i rano otkrivanje novih mehanizama rezistencije u našoj sredini. Zahvaljujemo se, stoga, svima onima koji su utrljali put u uspostavljanju mreže za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u Hrvatskoj i svima onima koji marljivim radom doprinose praćenju stopa rezistencije i njihovom uključivanju u kliničko rasuđivanje u svakodnevnoj praksi.

Arjana Tambić Andrašević

Predsjednica Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH

PREFACE:

Twenty years of continuous antibiotic resistance surveillance! It is a long path that only a few European countries can boast with. Continuous antibiotic resistance surveillance was initiated in Croatia in 1996 with the foundation of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance with the Public Health Collegium of the Academy of Medical Sciences of Croatia (AMSC). The problem of resistance was recognized by Croatian experts long time ago and when the europewide surveillance through the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) and the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) projects started in the late 1990s, Croatia readily joined in with a well structured network. Establishment of the Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry of Health at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic" in 2003, further strengthened the antibiotic resistance surveillance network in Croatia by providing ever more challenging laboratory support essential for maintaining quality of published data. The AMSC Committee and the Reference Center organize regular network meetings where surveillance results and resistance problems that require focused studies are discussed, updates on sensitivity testing methodology are adopted and external quality control results are analysed. Due to ever increasing development of new resistance mechanisms sensitivity testing is becoming ever more challenging and harmonization with the European standards an obligation for every European Union Member State. Therefore, as recommended by the European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST), in 2011 the National Antibiotic Subcommittee (NAC) was formed within the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance. In 2003 international collaboration of the Croatian network was enlarged through establishing the Croatian Chapter of The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). EARSS and ESAC projects have grown into continuous EARS-Net and ESAC-Net programs of the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) and participation in these programs became mandatory for all EU Member States. Continuous participation in these programs is the basic platform for resistance data exchange with other countries and fruitful international collaboration. Establishment of the Croatian Intersectoral Coordination Mechanism (ICM), the ISKRA, at the Ministry of Health in 2006 had the major impact on strengthening the structure of resistance control in Croatia. ISKRA coordinates all activities related to resistance control in human medicine, veterinary sector and agriculture. Antibiotic resistance and consumption data have thus become an essential part of the national program for antibiotic resistance control and the basis for other activities such as development of national guidelines on antibiotic use and promoting rational use of antibiotics through public campaigns. During the many years of antibiotic resistance surveillance several generations of microbiologists contributed with their hard work and valuable data to our understanding of the multidrug resistant organisms evolution and spread. Continuous collaboration of the Committee and the Reference Center with international experts and institutions enabled timely implementation of all the important changes in sensitivity testing methodology and early detection of novel resistance mechanisms in our settings. Many thanks, therefore, to all those who helped setting up the antibiotic resistance surveillance network in Croatia and to those who are dedicated to providing resistance data and / or using these data in their everyday clinical practice.

Arjana Tambić Andrašević

President of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia

**REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U
2015. GODINI
*ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2015***

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:

Sve zemlje članice Europske unije moraju uskladiti svoje akcijske planove za kontrolu širenja antimikrobne rezistencije (AMR) s akcijskim planom Europske unije. Jedan od osnovnih elemenata europskog akcijskog plana je jačanje sustava za praćenje AMR. Zahvaljujući radu Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) i Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravlja (MZ) pri Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” te snažnoj podršci Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju Hrvatskog liječničkog zbora, nacionalni i regionalni podaci o rezistenciji u Hrvatskoj redovito se prikupljaju, obrađuju i objavljuju u ovoj godišnjoj publikaciji. Praćenje nacionalnih stopa AMR je ključna aktivnost na kojoj se zasnivaju daljnje aktivnosti nacionalnog programa za kontrolu širenja AMR poput pisanja nacionalnih smjernica o racionalnoj uporabi antibiotika, provođenja javnih kampanja i održavanja stručnih i znanstvenih skupova. Kvaliteta podataka objavljenih u ovoj publikaciji osigurana je dobrom suradnjom unutar mreže laboratorija i visokim stupnjem međulaboratorijske standardizacije u testiranju osjetljivosti na antibiotike. Metodologija testiranja se redovito usklađuje s aktualnim međunarodnim standardima za izvođenje i interpretaciju testova osjetljivosti, a izolati rijetkog i neuobičajenog fenotipa se šalju u referentni centar na retestiranje i daljnju karakterizaciju. Ovakav cjelovit pristup praćenju rezistencije omogućuje pravodobno uočavanje novih mehanizama rezistencije i kvalitetnu međunarodnu suradnju, što je opisano u drugim poglavljima ove publikacije.

INTRODUCTION:

All European Union Member States are expected to harmonize their national action plans with the European Union action plan against the rising threat from antimicrobial resistance (AMR). One of the essential components of the European action plan is strengthening surveillance systems on AMR. Thanks to continuous work of 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” as well as the strong support of the Croatian Society for Clinical Microbiology of the Croatian Medical Assembly, national and regional resistance data in Croatia are regularly collected, analysed and reported in this yearly publication. Monitoring of national AMR rates is a core activity which enables further activities of the national program, such as development of national guidelines on prudent use of antibiotics and organizing national campaigns and scientific meetings. Quality of data reported in this publication is guaranteed by a good collaboration and high interlaboratory standardization in sensitivity testing within the network of microbiological laboratories. Antibiotic sensitivity testing methodology is regularly updated according to the international standards and isolates of rare and unusual phenotypes are sent to the reference center for retesting and further characterization. Such integral approach to AMR surveillance enables timely notification of novel resistance mechanisms and successful international collaboration which is presented in separate chapters of this publication.

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 31.12.2015.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 31.12.2015. Podatke za 2015.g. podnjelo je 38 centara (popis u legendi za tablice), što obuhvaća >90% populacije u Hrvatskoj.

Osnovna načela metodologije praćenja rezistencije, kojih se pridržavaju svi koji u praćenje 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, a rijetke rezistencije, preporuča se da se kolistin testira samo kod izolata rezistentnih na karbapeneme.
- b. antibiotici predviđeni za određenu vrstu navedeni su u formularima za praćenje rezistencije za tekuću godinu
- c. u ispitivanom razdoblju s dogovorenom paletom antibiotika testiraju se svi izolati iz kliničkih materijala ili barem prvih 100 uzastopnih izolata
- d. iz podataka se isključuju duplikatni sojevi, definirani kao izolati iste bakterijske vrste, izolirani u istog pacijenta, u bilo kojem uzorku, u razdoblju od 30 dana.

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

1. pneumokoke rezistentne na norfloksacin
2. stafilokoke rezistentne na vankomicin i / ili linezolid
3. enterokoke rezistentne na vankomicin
4. *H.influenzae* rezistentan na ko-amoksiklav i / ili cefalosporine III generacije (engl. "beta-lactamase negative ampicillin resistant", BLNAR sojeve)
5. enterobakterije rezistentne na bilo koji od karbapenema

Tijekom 2015.g. korišteni su za testiranje i interpretaciju nalaza standardi europskog odbora, European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) standardi (verzija 5.0). U testiranju većina laboratorija koristi disk difuzijsku metodu, a određivanje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) se koristi za određivanje osjetljivosti anaerobnih bakterija, osjetljivosti na penicilin i ampicilin 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.

Disk difuzijska metoda se primjenjuje prema tekućim EUCAST standardima. Minimalne inhibitorne koncentracije se određuju korištenjem gradijent testova (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem) ili mikrodilucije 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 2015.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 2015.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 naporima 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 značajan postotak u velikom broju izolata obrađenih u masovnom praćenju.

MATERIALS AND METHODS:

Global surveillance

Global antibiotic resistance surveillance includes all clinical isolates of designated bacterial species isolated from 1 October till 31 December, 2015. Data on group A streptococci, salmonellae, shigellae and anaerobic bacteria are collected throughout the year, from 1 January to 31 December, 2015 due to the small number of isolates. In 2015 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%.

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 and low incidence of resistance 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. carbapenem resistant enterobacteriaceae

In 2015 EUCAST standards (version 5.0) 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 testing anaerobic bacteria and detection of penicillin and ampicillin 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.

Disk diffusion method is performed according to the current EUCAST standards. Minimal inhibitory concentrations are determined by gradient tests (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem) or microbroth dilution.

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 2015 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 2015 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 significant increase in resistance rates.

REZULTATI

U praćenju rezistencije u 2015.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 jednom od centralnih laboratorija označeni su zvjezdicom kao nepotvrđeni i ne smatraju se važećima.

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

- ČK ZZJZ je za *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- GS ZZJZ je za sve vrste prikazao rezultate za cijelu godinu
- IG ZZJZ je za BHS – A prikazao rezultate za razdoblje 1.10. – 31.12.2015., za *Enterococcus faecalis* i *A. baumannii* je prikazao rezultate za cijelu godinu
- KA ZZJZ je za *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PU ZZJZ je za *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PŽ ZZJZ je za sve vrste prikazao rezultate za cijelu godinu
- ŠI ZZJZ je za *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)
- ZG KBM je za *S. pneumoniae* i *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu

Sedam laboratorija je prijavilo izolaciju šigela: ČK ZZJZ *Sh. sonnei* (3); DU ZZJZ *Sh. sonnei* (1); PU ZZJZ *Sh. dysenteriae* (1); RI KBC *Sh. sonnei* (1); RI NZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. sonnei* (7) i ZG NZZJZ *Sh. sonnei* (2). Ukupno je tijekom 2015.g. izolirano 16 šigela.

U 2015.g. ukupno je obrađeno 861 anaerobnih bakterija, 435 gram-pozitivnih i 426 gram-negativnih anaeroba iz 19 centara: ČK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (8), gram-negativni anaerobi (25); KA OB gram-pozitivni anaerobi (50), gram-negativni anaerobi (38); KC ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (3); KT MAGD. gram-pozitivni anaerobi (6); OG OB gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (6); OS ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (10); PU ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (2), gram-negativni anaerobi (18); RI KBC gram-pozitivni anaerobi (17), gram-negativni anaerobi (20); SB ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (4), gram-negativni anaerobi (5); SK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (3); ST KBC gram-pozitivni anaerobi (85), gram negativni anaerobi (92); ŠI ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (10), gram-negativni anaerobi (17); VK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (2), gram-negativni anaerobi (6);

VŽ ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (65), gram-negativni anaerobi (40); ZD ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (7), gram-negativni anaerobi (28); ZG KBM gram-pozitivni anaerobi (21), gram-negativni anaerobi (10); ZG KIB gram-pozitivni anaerobi (30), gram-negativni anaerobi (39); ZG KDB gram-pozitivni anaerobi (24), gram-negativni anaerobi (37); ZG KBSD gram-pozitivni anaerobi (93), gram-negativni anaerobi (29); ZG SYNLAB gram-pozitivni anaerobi (1).

RESULTS

Thirtyeight centers took part in antibiotic resistance surveillance in Croatia in 2015. 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:

- ČK ZZJZ reported data for *A. baumannii* for the whole year
- GS ZZJZ reported data for all species for the whole year
- IG ZZJZ reported data for GAS for the period 1.10. – 31.12.2015., for *Enterococcus faecalis* and *A. baumannii* for the whole year
- KA ZZJZ reported data for *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* and *A. baumannii* for the whole year
- PU ZZJZ reported data for *H.influenzae* for the whole year
- PŽ ZZJZ reported data for all species for the whole year
- ŠI ZZJZ reported data for *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)
- ZG KBM reported data for *S. pneumoniae* and *H.influenzae* for the whole year

Seven laboratories reported shigella isolates: ČK ZZJZ *Sh. sonnei* (3); DU ZZJZ *Sh. sonnei* (1); PU ZZJZ *Sh.dysenteriae* (1); RI KBC *Sh.sonnei* (1); RI NZZJZ *Sh.sonnei* (1); ZG KIB *Sh. sonneii* (7) and ZG NZZJZ *Sh.sonnei* (2). Altogether 16 shigella isolates were reported in 2015.

In 2015 altogether 861 anaerobic bacteria were isolated, 435 gram-positives and 426 gram-negatives. They were isolated in 19 centers: ČK ZZJZ gram-positive anaerobes (8), gram-negative anaerobes (25); KA OB gram-positive anaerobes (50), gram-negative anaerobes (38); KC ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (3); KT MAGD gram-positive anaerobes (6); OG OB gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (6); OS ZZJZ gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (10); PU ZZJZ gram-positive anaerobes (2), gram-negative anaerobes (18); RI KBC gram-positive anaerobes (17), gram-negative anaerobes (20); SB ZZJZ gram-positive anaerobes (4), gram-negative anaerobes (5); SK ZZJZ gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (3); ST KBC gram-positive anaerobes (85), gram-negative anaerobes (92); ŠI ZZJZ gram-positive anaerobes (10), gram-negative anaerobes (17); VK ZZJZ gram-positive anaerobes

(2), gram-negative anaerobes (6); VŽ ZZJZ gram-positive anaerobes (65), gram-negative anaerobes (40); ZD ZZJZ gram-positive anaerobes (7), gram-negative anaerobes (28); ZG KBM gram-positive anaerobes (21), gram-negative anaerobes (10); ZG KIB gram-positive anaerobes (30), gram-negative anaerobes (39); ZG KDB gram-positive anaerobes (24), gram-negative anaerobes (37); ZG KBSD gram-positive anaerobes (93), gram-negative anaerobes (29); ZG SYNLAB gram-positive anaerobes (1).

DISKUSIJA

Beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) je glavni uzročnik bakterijskih upala grla, a posjeduje i naglašeni potencijal za izazivanje infekcija kože i mekih tkiva. Rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana te je ovaj antibiotik prvi lijek izbora u liječenju streptokoknih grlobolja. Makrolidi su alternativa penicilinu u osoba preosjetljivih na penicilin, no stečena rezistencija na makrolide može ugroziti ishod terapije. Rezistencija BHS-A na makrolide u 2015.g. iznosi 9% i nije se zadnjih godina značajnije mijenjala (9% u 2014.g., 10% u 2013.g., 9% u 2012. g., 7% u 2011.g., 8% u 2010.g., 9% u 2009.g., 13% u 2008.g.). Rezistencija na klindamicin je bila konstitutivna u 5% izolata, a inducibilna u 2% izolata, što je slično prošlogodišnjim stopama (5% i 1%). Prema EUCAST standardima izolati s inducibilnom rezistencijom su se do 2014.g. izdavali kao osjetljivi na klindamicin uz upozorenje da se izbjegava dugotrajnija terapija, a od 2014.g. se takvi izolati interpretiraju kao rezistentni na klindamicin uz opasku da se klindamicin još uvijek može primijeniti u kratkotrajnom liječenju ili u liječenju blažih infekcija kože i mekih tkiva. Klindamicin se preporuča i u kombiniranoj terapiji s penicilinom kod teških nekrotizirajućih infekcija s obzirom da djeluje brže od beta-laktama i sprječava sintezu toksina. Utjecaj inducibilne rezistencije na učinak u kombiniranoj terapiji nije posebno proučen no s obzirom na naglu narav širenja nekroze u takvim slučajevima vjerojatno je uputno u početku terapije uključiti klindamicin.

Infekcije dišnih puteva su pretežno uzrokovane virusima no u česte respiratorne patogene, uključuju se i pneumokoki, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Ove bakterije mogu uzrokovati izvanbolničku pneumoniju, upalu srednjeg uha i sinusitis, ali često se nalaze i kao dio fiziološke mikrobiote gornjih dišnih puteva u zdravih ljudi ili tijekom virusne infekcije gornjih dišnih puteva. Brisevi nazofarinksa, stoga, pokazuju nisku specifičnost i osjetljivost, često zavode u kliničkom rasuđivanju i ne preporučuju se kao uzorci za dijagnosticiranje etiologije infekcija gornjih dišnih puteva. U Hrvatskoj se brisevi nazofarinksa sve manje uzimaju, čemu doprinose i smjernice Hrvatskog društva za kliničku mikrobiologiju, te se broj prijavljenih pneumokoka i hemofilusa sve više smanjuje. Izolati pneumokoka i hemofilusa opisani u ovom poglavlju potječu, ipak, još uvijek pretežno iz briseva nazofarinksa i predstavljaju pretežno kolonizirajuću mikrobiotu. Neinvazivni izolati često pokazuju 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. U Hrvatskoj, parenteralni penicilin je još uvijek lijek izbora u liječenju pneumokoknih pneumonija jer visoka rezistencija na penicilin iznosi i dalje 3%. Empirijsko liječenje pneumonije treba, međutim, započeti višim dozama penicilina kako bi se učinkovito djelovalo na pneumokoke koji pokazuju intermedijarnu rezistenciju. Ukupno, stopa smanjene osjetljivosti na penicilin u 2015.g. iznosi 22%, što potvrđuje trend smanjenja rezistencije uočen prošle godine (23% u 2014.g., 31% u 2013.g., 30% u 2012.g., 29% u 2011.g., 24% u 2010.g., 29% u 2009.g., 30% u 2008.g., 26% u 2007.g.). Infekcije uzrokovane pneumokokima smanjene osjetljivosti na penicilin nisu dostupne liječenju oralnim penicilinom, a u slučaju da zahvaćaju središnji živčani sustav ni parenteralnim penicilinom. 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 2015.g. 98% svih pneumokoka će reagirati na dozu od 6x2.4g (6x4MIU), 94% pneumokoka će reagirati na dozu od 4x2.4g (4x4MIU), a 87% pneumokoka će reagirati na dozu od 4x1.2g (4x2MIU). Zbog povoljnijih farmakodinamskih osobina i dobre djelotvornosti na pneumokoke i hemofiluse, amoksicilin/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% u 2015.g. i 2014.g.) i intermedijarno (9% u 2015.g. i 11% u 2014.g.) 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., te nakon prelaska na EUCAST 13% u 2011.g. i 2012.g., 17% u 2013.g., 14% u 2014.g., 20% u 2015.g.). Rezistencija pneumokoka na makrolide (35%) i ko-trimoksazol (26%) je slična prošlogodišnjim stopama (34% i 29%). Dugoročno gledajući rezistencija na ko-trimoksazol pokazuje trend pada (43% u 2010.g., 35% u 2011.g., 29% u 2012.g., 27% u 2013.g., 29% u 2014.g., 26% u 2015.g.). Rezistencija na tetraciklin (22%) je identična prošlogodišnjoj stopi. Otpornost pneumokoka na respiratorne kinolone je još uvijek niska (<1%).

Staphylococcus aureus je glavni uzročnik infekcija kože i mekih tkiva. Rezistencija na penicilin se proširila još 1940-tih godina i danas su još samo rijetki izolati osjetljivi na penicilin. Osim uobičajene rezistencije na penicilin, meticilin senzitivni *Staphylococcus aureus* (MSSA) sojevi ne pokazuju značajnije stope rezistencije na druge antistafilokokne antibiotike, no meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) sojevi su rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina, ceftarolina i ceftobiprola), a često pokazuju križnu rezistenciju i na druge klase antibiotika. Trend pada udjela MRSA sojeva uočen nakon 2010.g. se, nažalost, ne nastavlja i u 2015.g., ali i stopa od 14% je ispod vrijednosti registriranih prije 2010.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., 14% u 2015.g.). MRSA sojevi su u Europi, pa i Hrvatskoj, još uvijek uglavnom vezani uz bolničke infekcije, ali i izvanbolnički sojevi se sve češće javljaju. Rezultati ciljane epidemiološke studije, provedene 2014.g., objavljeni su u zasebnom poglavlju ove publikacije. Udio MRSA sojeva s inducibilnom rezistencijom na klindamicin (21%) raste, što bi mogao biti indirektni pokazatelj porasta izvanbolničkih MRSA. Rezistencija MRSA na gentamicin je u daljnjem padu (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., 38% u 2015.g.). Rezistencija na tigeciklin je rijetka, a na linezolid i vankomicin nije uočena. Distribucija MIK-ova vankomicina pokazuje pomak prema nižim vrijednostima MIK-ova. Udio izolata s MIK-om od 2.0 mg/L je iznosio 7% u 2015.g., a 16% i 20% u 2014.g. i 2013.g.

Enterokoki su prirodno rezistentni na mnoge grupe antibiotika, a *Enterococcus faecium* u visokom postotku pokazuje rezistenciju na ampicilin. Svi enterokoki pokazuju urođenu rezistenciju niskog stupnja na aminoglikozide, ali se aminoglikozidi kod divljih tipova enterokoka još uvijek mogu upotrebljavati u

terapiji kombiniranoj s ampicilinom ili glikopeptidima. Kod sojeva visoko rezistentnih na aminoglikozide, ovi se antibiotici ne mogu upotrebljavati niti u kombiniranoj terapiji. Udio sojeva s visokom rezistencijom na aminoglikozide iznosi 27% za *E.faecalis* i 55% za *E.faecium*, što je podjednako prošlogodišnjim stopama. Rezistencija na vankomicin je još uvijek rijetka u *E.faecalis* (<1%), ali je i dalje u porastu u *E. faecium* (1% u 2012.g., 5% u 2013.g., 7% u 2014.g., 15% u 2015.g.). Vankomicin rezistentni *E. faecium* (VRE) izolati su u 2014.g. s većom učestalošću bili registrirani uglavnom u zagrebačkim centrima, ali u 2015.g. se javljaju i u drugim regijama Hrvatske. 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* (20%) i *E.faecium* (72%) podjednaka je prošlogodišnjim stopama (21% i 80%).

Escherichia coli je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava (IMS), a ostale enterobakterije češće uzrokuju komplicirane IMS ili infekcije raznih sustava povezane s bolničkom skrbi. Enterobakterije su i sastavni dio fiziološke mikrobiote te nalaz ovih bakterija u primarno nesterilnim uzorcima treba pažljivo tumačiti u sklopu cjelokupne kliničke slike. S obzirom da su enterobakterije dio fiziološke mikrobiote često su izložene primjeni antibiotika, a širenje jednom nastalih mutanti teško je uočiti i kontrolirati. Od početka praćenja *E. coli* pokazuje visoku rezistenciju na ampicilin (49% u 2015.g.), ali amoksicilin s dodatkom klavulanske kiseline pokazuje dobru djelotvornost jer klavulanska kiselina uspješno blokira beta-laktamaze širokog spektra i većinu beta-laktamaza proširenog spektra (engl. "extended spectrum beta-lactamases, ESBL"). Kombinacija s klavulanskom kiselinom, međutim, ograničava primjenu amoksicilina u visokim dozama, kakve su često potrebne kod ozbiljnih sistemnih infekcija. U 2014.g. EUCAST je po prvi puta razdvojio interpretaciju osjetljivosti na amoksicilin s klavulanskom kiselinom ovisno o tome radi li se o nekomplikiranoj IMS ili drugim oblicima infekcije. Nakon te podjele, stope rezistencije su ostale podjednake ako se interpretiraju za primjenu kod nekomplikiranih IMS (7% u 2013.g. i 2014.g., 9% u 2015.g.) no znatno su se povisile ako se interpretiraju za primjenu kod ostalih infekcija (16% u 2014.g. i 2015.g.). Četiri laboratorija su prikazala podatke samo za nekomplikirane IMS. Rezistencija na cefalosporine treće generacije (4% do 8%) se nije značajnije mijenjala, a i rezistencija na karbapeneme je izuzetno rijetka i ne odražava se u stopama rezistencije. Rezistencija na kinolone je u daljnjem laganom porastu (14% u 2012. i 2013.g., 17% u 2014.g. i 18% u 2015.g.), a rezistencije na ko-trimoksazol (27%), gentamicin (8%), amikacin (1%) i nitrofurantoin (3%) su slične ili jednake prošlogodišnjim stopama.

Proteus mirabilis još uvijek izaziva pretežno izvanbolničke infekcije i prirodno bi trebao biti bakterijska vrsta dobro osjetljiva na sve beta-laktamske antibiotike usmjerene na gram-negativne bakterije. Nažalost, rezistencija na beta-laktamske antibiotike je u stalnom laganom porastu i u 2015.g. iznosi za ampicilin 47%, za ko-amoksiklav 22%, za piperacilin/tazobaktam 2%, za cefalosporine 3. generacije od 16% do 19% i za cefepim 4%. Rezistencija na ciprofloksacin (21%), gentamicin (22%) i amikacin (10%) je također podjednaka prošlogodišnjim stopama, a uobičajeno visoka stopa rezistencije na ko-trimoksazol u 2015.g. je prešla 40% (42%). 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 često uzrokuju infekcije povezane s bolničkom skrbi te već dugi niz godina pokazuju visoke stope rezistencije. *Klebsiella pneumoniae* je prirodno rezistentna na ampicilin no rezistencija na ostale beta-laktame je stečena uslijed dugotrajnog izlaganja antibioticima. Stope rezistencije na cefalosporine 3.generacije (22% za ceftibuten do 34% za ceftriakson) i ko-amoksiklav (34%) su slične prošlogodišnjima. Nakon što je broj klepsijela rezistentnih na karbapeneme po prvi puta u 2014.g. dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije na imipenem i meropenem, te su se stope zadržale i u 2015.g. (1% rezistentnih i 1% intermedijarnih izolata).

Enterobakteri, citrobakteri i seracije čine grupu enterobakterija koje prirodno posjeduju inducibilne cefalosporinaze i s izuzetkom *Citrobacter koseri* pokazuju rezistenciju ne samo na ampicilin već i na ko-amoksiklav i cefalosporine prve generacije. Cefuroksim samo marginalno djeluje na ovu grupu enterobakterija i prema EUCAST standardima ne postoji klinička interpretacija osjetljivosti na cefuroksim za ovu grupu bakterija. Divlji sojevi su osjetljivi na treću generaciju cefalosporina, no u tijeku terapije cefalosporinima može doći do probira derepresiranih mutanti koji stabilno hiperproduciraju AmpC cefalosporinaze i time uvjetuju rezistenciju i na cefalosporine treće generacije. Udio mutanti rezistentnih na cefalosporine treće generacije (12% za cefepim do 30% za cefiksim) se nije bitno mijenjao u odnosu na prošlu godinu. Stopa rezistencije enterobaktera na imipenem i meropenem postala je vidljiva 2013.g. (1%), no u 2015.g. ponovno je <1. Stope rezistencije na ciprofloksacin (12%), gentamicin (14%) i ko-trimoksazol (19%) se nisu značajnije promijenile u odnosu na prethodnu godinu.

Multiplorezistentni *Pseudomonas aeruginosa* veći dugi niz godina predstavlja veliki problem u Hrvatskoj. Neosjetljivost (visoka i umjerena rezistencija) *P.aeruginosa* na imipenem (19%) i meropenem (20%) se nije bitno promijenila u odnosu na prethodnu godinu (18% i 20%). Rezistencija na piperacilin/tazobaktam (11%), ceftazidim (14%), cefepim (10%) i amikacin (9%) se također nije značajnije mijenjala. Na ostale aminoglikozide te ciprofloksacin rezistencija i nadalje iznosi iznad 20%.

Rezistencija na karbapeneme kod *Acinetobacter baumannii* se u Hrvatskoj naglo proširila od 2008.g. i visoke stope neosjetljivosti na imipenem (87%) i meropenem (88%) nisu više, nažalost, neočekivane. Prema EUCAST standardima ne postoje jasni dokazi o učinkovitosti ampicilin/sulbaktama na acinetobaktere, no kako je to jedan od rijetkih antibiotika koji još pokazuju djelotvornost *in vitro*, ovaj antibiotik se u Hrvatskoj testira i interpretira prema američkim standardima. Neosjetljivost (visoka i umjerena rezistencija) na ampicilin/sulbaktam je također u porastu (33% u 2013.g., 43% u 2014.g. i 55% u 2015.g.). Osjetljivost na kolistin se može ispitati samo određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija te se osjetljivost na kolistin zasada određuje samo kod pseudomonasa i acinetobaktera rezistentnih na karbapeneme. Iako su registrirani pojedinačni izolati acinetobaktera i pseudomonasa rezistentni na kolistin, to se još ne prikazuje kao postotak rezistencije.

Rezistencija salmonella na ampicilin dugo nije prelazila 10%, no u 2014. i 2015.g. iznosi 14% i 16%. ESBL sojevi su i dalje rijetki među salmonelama i još uvijek se ne prikazuju kao postotak rezistencije na cefalosporine 3. generacije. Rezistencija na ko-amoksiklav (4%) i ko-trimoksazol (2%) je identična prošlogodišnjim stopama. Do 2013.g. osjetljivost salmonela na ciprofloksacin na razini Hrvatske je 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 vjerojatno utjecalo na registriranje stopa rezistencije na ciprofloksacin od 2% u 2014.g. i 4% u 2015.g.

Rezistencija u *Campylobacter coli* i *Campylobacter jejuni* se prati od 2013.g. Rezistencija na ciprofloksacin iznosi 52% i 50%, na eritromicin 2% i 1%, a na tetraciklin 32% i 21% što je slično prošlogodišnjim stopama.

Tijekom 2015.g. registrirano je 16 izolata šigela, 15 izolata *Shigella sonnei* i 1 izolat *Shigella dysenteriae*. Iako je zbog malog broja izolata teško govoriti o stopama rezistencije, rezistencija je visoka na ampicilin (69%), ko-amoksiklav (33%) i kotrimoksazol (75%), a niska na cefalosporine treće generacije (7%) i ciprofloksacin (6%).

Stope rezistencije se kod anaerobnih bakterija nisu značajnije mijenjale. Među gram-negativnim anaerobima rezistencija je visoka na penicilin (81%) i klindamicin (26%), a kod gram-pozitivnih anaeroba rezistencija je visoka na metronidazol (57%). Izolati rezistentni na ko-amoksiklav, piperacilin/tazobaktam i ertapenem su rijetki.

DISCUSSION

Group A streptococcus (GAS) is the most common agent causing bacterial sorethroat and has a marked potential for causing skin and soft tissue infections. Resistance to penicillin in GAS has not yet been described and penicillin is a drug of first choice in treating streptococcal sorethroat. Macrolides are alternative therapy in patients with hypersensitivity to penicillin but acquired resistance may compromise the outcome of macrolide therapy. Resistance to macrolides in GAS in 2015 is 9% and does not demonstrate a significant change over the past few years (9% in 2014, 10% in 2013, 9% in 2012, 7% in 2011, 8% in 2010, 9% in 2009, 13% in 2008). Resistance to clindamycin was constitutive in 5% and inducible in 2% of isolates which is similar to last year results (5% and 1%). Until 2014 the EUCAST standards recommended to report isolates with inducible clindamycin resistance as sensitive to clindamycin with a warning to avoid prolonged therapy but since 2014 these isolates are reported as resistant to clindamycin with a note that clindamycin may still be used for short-term therapy or less severe skin and soft tissue infections. Clindamycin is recommended for use in combination with penicillin for treating severe necrotizing infections as it blocks toxin synthesis and has a more rapid antibacterial effect than beta-lactams. The clinical importance of inducible clindamycin resistance in combination treatment of severe streptococcal infections is not well studied but considering the rapid spread of such infections it is probably wise to add clindamycin to initial treatment.

Respiratory tract infections are predominately caused by viruses but bacteria such as pneumococci, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* are also important respiratory pathogens. These bacteria can cause community acquired pneumonia, acute otitis media and sinusitis, but are also frequently found as part of the normal microbiota of the upper respiratory tract in healthy individuals or during a viral upper respiratory tract infection. Nasopharyngeal swabs have, therefore, low sensitivity and specificity, they can be misleading in clinical judgement and they are not recommended as samples for diagnosing aetiology of upper respiratory tract infections. In Croatia nasopharyngeal swabs are becoming less popular as diagnostic tool and their use is discouraged in guidelines of the Croatian Society of Clinical Microbiology so the number of reported pneumococcal and haemophilus isolates is decreasing. Most of the pneumococcal and haemophilus isolates reported in this chapter are still from nasopharyngeal swabs and aspirates and therefore mostly represent colonizing organisms. Non-invasive isolates often have higher resistance rates than invasive isolates of the same species. Resistance in invasive isolates is described in a separate chapter of this publication and is more relevant for choosing adequate empirical antibiotic therapy. Resistance rates in colonizing isolates are, however, important for epidemiological surveillance and can indicate trends in antibiotic resistance. In Croatia, parenteral penicillin is still a drug of first choice for treating pneumococcal pneumonia as high level resistance is still 3%. Empirical therapy of pneumonia should, however, include higher penicillin dosing to achieve efficacy against pneumococci with intermediate penicillin resistance. Altogether penicillin non-susceptibility rate in 2015 is 22% which is in line with a decreasing trend observed in the previous year (23% in 2014, 31% in 2013, 30% in 2012, 29% in 2011, 24% in 2010, 29% in 2009, 30% in 2008, 26% in 2007). Infections caused by penicillin intermediately resistant pneumococci cannot be treated with oral

penicillin and in case they involve central nervous system they cannot be treated with parenteral penicillin either. Infections outside central nervous system cause by pneumococci with intermediate penicillin resistance 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 2015, 98% of pneumococci will be covered by 6x2.4g (6x4MIU) dosing, 94% by 4x2.4g (4x4MIU) dosing and 87% 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% in 2015 and 2014) and intermediate (9% in 2015 and 11% in 2014) 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, 14% in 2014, 20% in 2015). Pneumococcal resistance to macrolides (35%) and co-trimoxazole (26%) is similar to the previous year rates (34% and 29%). Resistance to co-trimoxazole is showing decreasing trend (43% in 2010, 35% in 2011, 29% in 2012, 27% in 2013, 29% in 2014, 26% in 2015). Resistance to tetracycline (22%) is identical to the previous year result. Resistance of pneumococci to respiratory quinolones is still low (<1%).

Staphylococcus aureus is a major skin and soft tissue pathogen. Penicillin resistance got widely spread already in the 1940s and today only rare isolates demonstrate susceptibility to penicillin. Apart from penicillin resistance methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) do not demonstrate remarkable resistance rates to other antistaphylococcal antibiotics but methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates are resistant to all beta-lactam antibiotics (except novel cephalosporins ceftaroline and ceftobiprole) and frequently show associated resistance to other antibiotic classes. Unfortunately, a decrease in MRSA rates that was observed after 2010 is not continued in 2015 but the 14% rate is still below the values registered in years prior to 2014 (25% in 2007, 26% in 2008, 21% in 2009, 16% in 2010, 14% in 2011, 13% in 2012, 12% in 2013 and 2014, 14% in 2015). In Europe and in Croatia as well, MRSA isolates are mostly related to nosocomial infections but community acquired isolates are becoming more frequent. Results of an epidemiological study focused on characterization of MRSA isolates collected in 2014 will be presented in a separate chapter of this publication. The rate of MRSA isolates with inducible clindamycin resistance (21%) is rising which could be an indirect indicator of rise of community acquired MRSA. Resistance to gentamicin is further decreasing (91% in 2006, 81% in 2009, 77% in 2010, 69% in 2011, 64% in 2012, 59% in 2013, 43% in 2014, 38% in 2015). Resistance to tigecycline is rare and resistance to linezolid and vancomycin was not recorded. Vancomycin MIC distribution is shifted towards lower MIC values. The rate of isolates showing MIC of 2.0 mg/L was 7% in 2015 and 16% and 20% in 2014 and 2013.

Enterococci are naturally resistant to many antibiotic classes and *Enterococcus faecium* demonstrates high rate of resistance to ampicillin. All enterococci have low level of resistance to aminoglycosides. Aminoglycosides can still be used in

combination with ampicillin or glycopeptides for treating wild type enterococci but not for strains with high level aminoglycoside resistance. High level aminoglycoside resistance rate in 2015 is 27% in *E.faecalis* and 55% in *E.faecium* which is similar to the previous year results. Resistance to vancomycin is still rare in *E.faecalis* (<1%) is further increasing in *E.faecium* (1% in 2012, 5% in 2013, 7% in 2014, 15% in 2015). During 2014 vancomycin resistant *E. faecium* (VRE) strains were mostly recorded in Zagreb centres but in 2015 these isolates started to spread in other regions of the country as well. 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* (20%) and *E.faecium* (72%) is similar to previous year rates (21% and 80%).

Escherichia coli is the most common pathogen causing urinary tract infections (UTI) and other enterobacteriaceae are more common in complicated UTI or health care associated infections affecting different organ systems. Enterobacteriaceae are essential part of the normal human microbiota and clinical significance of finding these bacteria in primarily unsterile samples is difficult to estimate. As part of human microbiota enterobacteriaceae are frequently exposed to antibiotics and once the resistant mutants emerge they are difficult to spot and control. From the very beginning of surveillance resistance to ampicillin in *E. coli* (49% in 2015) is high but amoxicillin with clavulanic acid is still effective as clavulanic acid successfully blocks broad spectrum beta-lactamases and most extended spectrum beta-lactamases (ESBL). However, addition of clavulanic acid restricts the use of higher amoxicillin dosing which is often required in severe infections. In 2014 EUCAST introduced different interpretation of amoxicillin/clavulanic acid sensitivity for uncomplicated UTI and for other infections. After this differentiation, resistance rates did not change significantly if interpretation for uncomplicated UTI is applied (7% in 2013 and 2014, 9% in 2015) but did change significantly if interpreted for other infections (16% in 2014.g. and 2015). Four laboratories reported data for uncomplicated UTI only. Resistance to 3rd generation cephalosporins (4% to 8%) did not change significantly and resistance to carbapenems is still rare below rate detection. Quinolone resistance is still slightly increasing (14% in 2012 and 2013, 17% in 2014 and 18% in 2015), and resistance to co-trimoxazole (27%), gentamicin (8%), amikacin (1%) and nitrofurantoin (3%) is similar or identical to previous year rates.

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 beta-lactam antibiotics is slightly but constantly increasing and in 2015 resistance to ampicillin is 47%, co-amoxiclav 22%, piperacillin/tazobactam 2%, 3rd generation cephalosporins 16% to 19% and cefepime 4%. Resistance to ciprofloxacin (21%), gentamicin (22%) and amikacin (10%) is also similar to previous year rates and commonly high resistance to co-trimoxazole exceeded 40% in 2015 (42%). Due to its innate resistance to colistin, tigecycline 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. usually cause healthcare associated and for many years demonstrate high rates of resistance. *K. pneumoniae* has innate resistance to ampicillin but resistance to other beta-lactams is acquired due to high antibiotic

exposure. Resistance to 3rd generation cephalosporins (22% ceftibuten to 34% ceftriaxone) and co-amoxiclav (34%) is similar to previous year results. In 2014 the number of carbapenem resistant klebsiellae for the first time reached the level visible as percentage of resistance to imipenem and meropenem and in 2015 these rates remained the same (1% resistant and 1% intermediate isolates).

Enterobacter spp., *Citrobacter* spp. and *Serratia* spp., form a group of enterobacteriaceae which poses innate inducible cephalosporinases and with the exception of *Citrobacter koseri* demonstrate resistance not only to ampicillin but to co-amoxiclav and 1st generation cephalosporins as well. Cefuroxime is marginally active against this group of enterobacteriaceae and EUCAST standards do not include cefuroxime interpretation for this group of bacteria. Wild type isolates are susceptible to 3rd generation cephalosporins but resistant derepressed mutants that hyperproduce AmpC cephalosporinases often emerge during therapy. Resistance rates to 3rd generation cephalosporins (12% cefepime to 30% cefixime) did not change significantly. Resistance to imipenem and meropenem first became visible in 2013 (1%) but in 2015 it is <1% again. Resistance to ciprofloxacin (12%), gentamicin (14%) and co-trimoxazole (19%) did not change significantly as compared to the previous year.

Multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* is a major problem in Croatia for many years. Non-susceptibility of *P.aeruginosa* to imipenem (19%) and meropenem (20%) did not change significantly as compared with the previous year (18% and 20%). Resistance to piperacillin/tazobactam (11%), ceftazidime (14%), cefepime (10%) and amikacin (9%) did not change significantly either. Resistance to other aminoglycosides and ciprofloxacin is still above 20%.

Carbapenem resistance in *A. baumannii* has rapidly spread throughout Croatia since 2008 and high rates of non-susceptibility to imipenem (87%) and meropenem (88%) are, unfortunately, not unexpected. According to EUCAST guidelines there is no sufficient evidence that acinetobacter is a good target for ampicillin/sulbactam. However, this is one of the rare antibiotics that still demonstrate *in vitro* activity against acinetobacter and therefore in Croatia American standards are used to test and interpret susceptibility of acinetobacter to ampicillin sulbactam. Non-susceptibility to ampicillin/sulbactam is also increasing (33% in 2013, 43% in 2014 and 55% in 2015). Susceptibility to colistin can only be detected by MIC test, so it is determined only in pseudomonas and acinetobacter isolates resistant to carbapenems. Although sporadic acinetobacter and pseudomonas isolates resistant to colistin have been reported, resistance did not reach visible resistance rate.

For many years resistance to ampicillin in salmonellae did not exceed 10% but in 2014 and 2015 it reached 14% and 15%. ESBL isolates are still rare among salmonellae and this is still not visible as resistance to 3rd generation cephalosporins at the national level. Resistance to co-amoxiclav (4%) and co-trimoxazole (2%) is identical to the rates recorded in the previous year. Until 2013 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 pefloxacin disk as an indicator of susceptibility to ciprofloxacin which resulted in a ciprofloxacin resistance rate of 2% in 2014 and 2015.

Resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* is reported since 2013. Resistance to ciprofloxacin is 52% and 50%, erythromycin 2% and 1%, and tetracycline 32% and 21% which is similar to the rates recorded previously.

During 2015 sixteen shigella isolates were reported, 15 *Shigella sonnei* and one *Shigella dysenteriae* isolate. Due to the low number of isolates it is difficult to estimate resistance rates but resistance to ampicillin (69%), co-amoxiklav (33%) and co-trimoxazole (75%) appears high and to the 3rd generation cephalosporins (7%) and ciprofloxacin (6%) low.

Resistance rates in anaerobic bacteria did not change significantly. Among gram-negative anaerobes resistance is high to penicillin (81%) and clindamycin (26%), and in gram-positive anaerobes high resistance is recorded for metronidazole (57%). Isolates resistant to co-amoxiclav, piperacillin/tazobactam and ertapenem are rare.

Legenda za tablice / Legend to tables:

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

* 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	amoxicillin + clavulanic acid
AMC _u	amoxicillin + clavulanic acid uncomplicated urinary tract infection
SAM	ampicillin + sulbactam
FOX	cefoxitin
CN	cefalexin (I. gen. cephalosporins)
CXM	cefuroxime (II. gen. cephalosporins)
CXM _{parenteral}	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

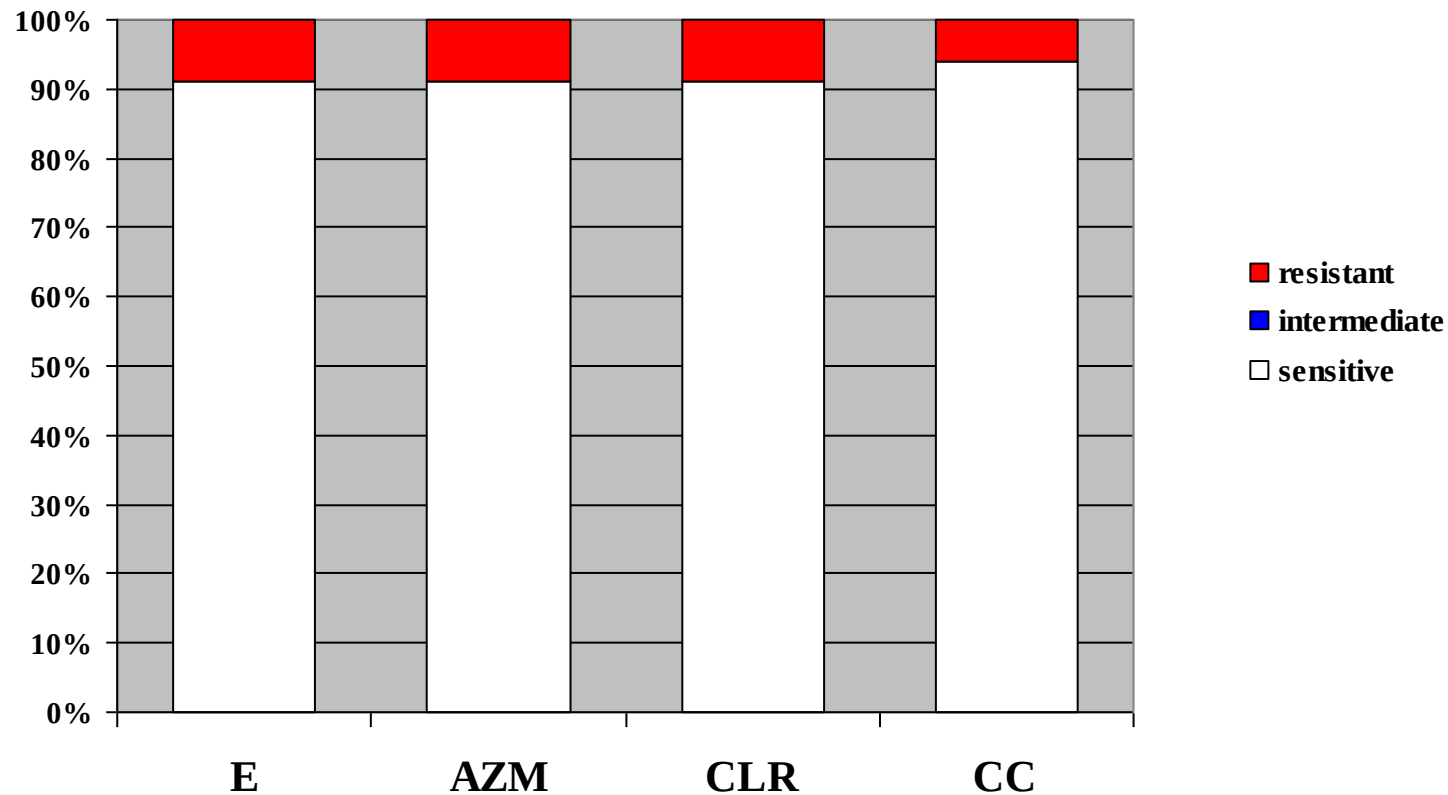
R% = % rezistentnih izolata / % of resistant isolates

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

(1.01. - 31.12. 2015.)

- osjetljivost na antibiotike u RH

- sensitivity to antibiotics in Croatia



Beta-hemolitički streptokok grupe A

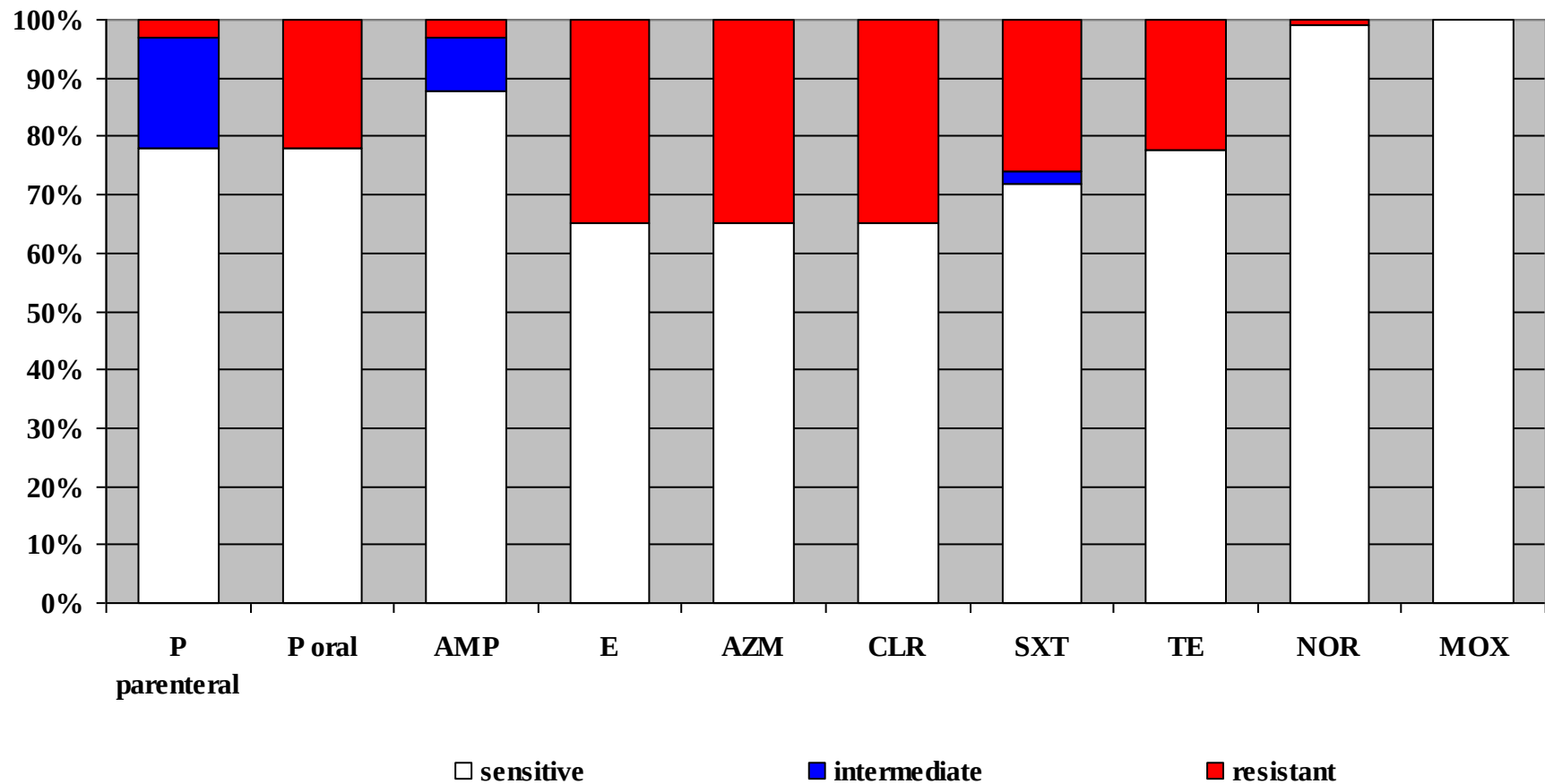
Group A streptococcus

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2015.
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	13 522	9 (0)	1 (0) - 28 (6)
Azithromycin	13 522	9 (0)	1 (0) - 28 (6)
Clarithromycin	13 522	9 (0)	1 (0) - 28 (6)
Clindamycin	13 496	6 (0)	
constitutive		5	0 - 14
inducible		2	0 - 5

* 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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Streptococcus pneumoniae

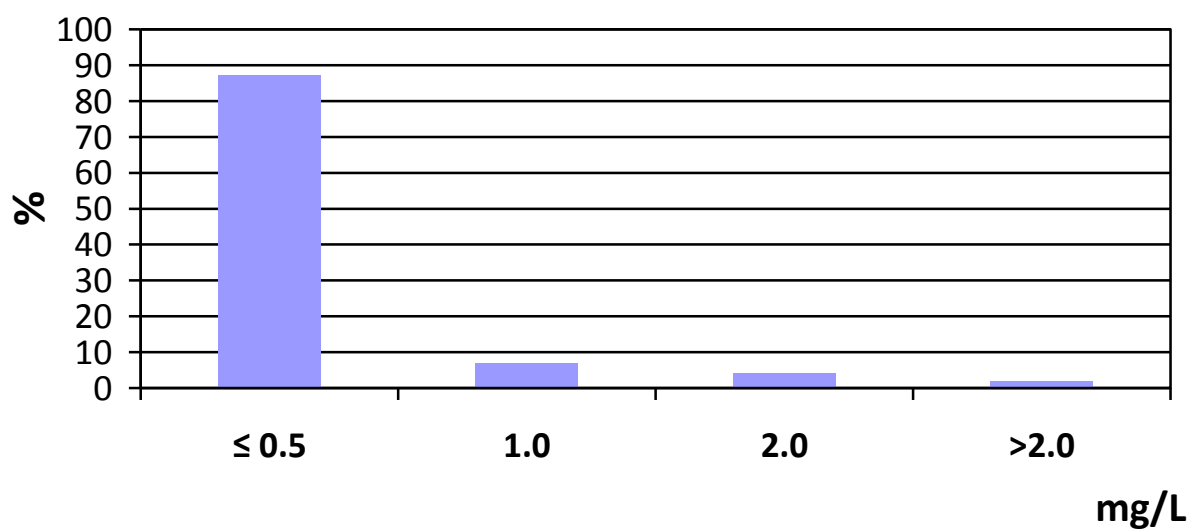
- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Penicillin parenteral	2 109	3 (19)	0 (0) - 17 (25)
Penicilin oral	2 130	22 (0)	0 (0) - 47 (0)
Ampicillin	1 748	3 (9)	0 (0) - 18 (10)
Erythromycin	2 063	35 (0)	10 (0) - 56 (0)
Azithromycin	2 063	35 (0)	10 (0) - 56 (0)
Clarithromycin	2 063	35 (0)	10 (0) - 56 (0)
Co-trimoxazole	2 060	26 (2)	2 (0) - 56 (0)
Tetracycline	1 835	22 (0)	0 (0) - 36 (0)
Norfloxacin	2 053	1 (0)	0 (0) - 3 (0)
Moxifloxacin	2 063	0 (0)	0 (0) - 1 (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

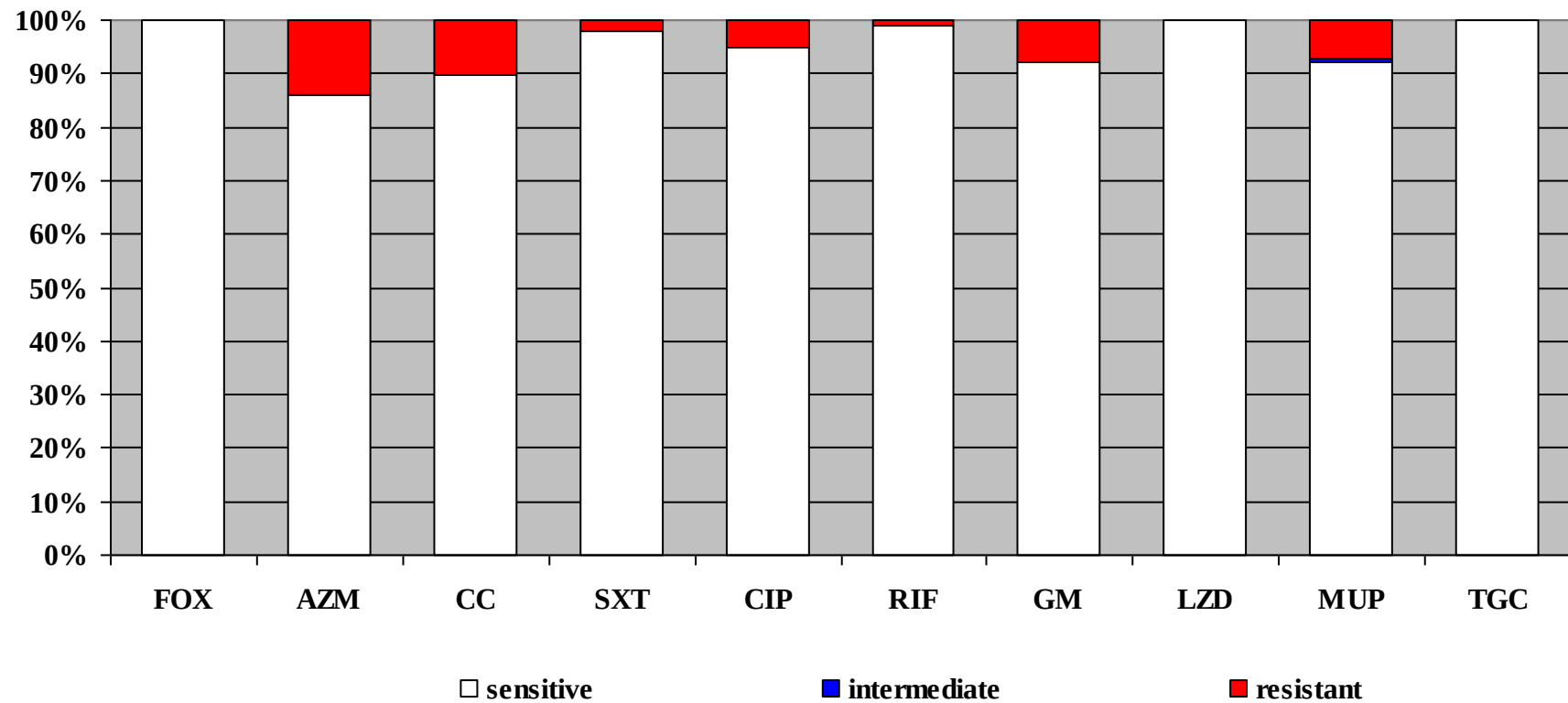
Streptococcus pneumoniae

Distribucija MIK-ova penicilina, (1 982 *S. pneumoniae* izolata), 1.10. – 31.12. 2015. /
Penicillin MIC distribution, (1 982 *S. pneumoniae* isolates), 1.10. – 31.12. 2015



MIK = minimalna inhibitorna koncentracija / MIC = minimal inhibitory concentration

***Staphylococcus aureus* MSSA (1.10. - 31.12. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



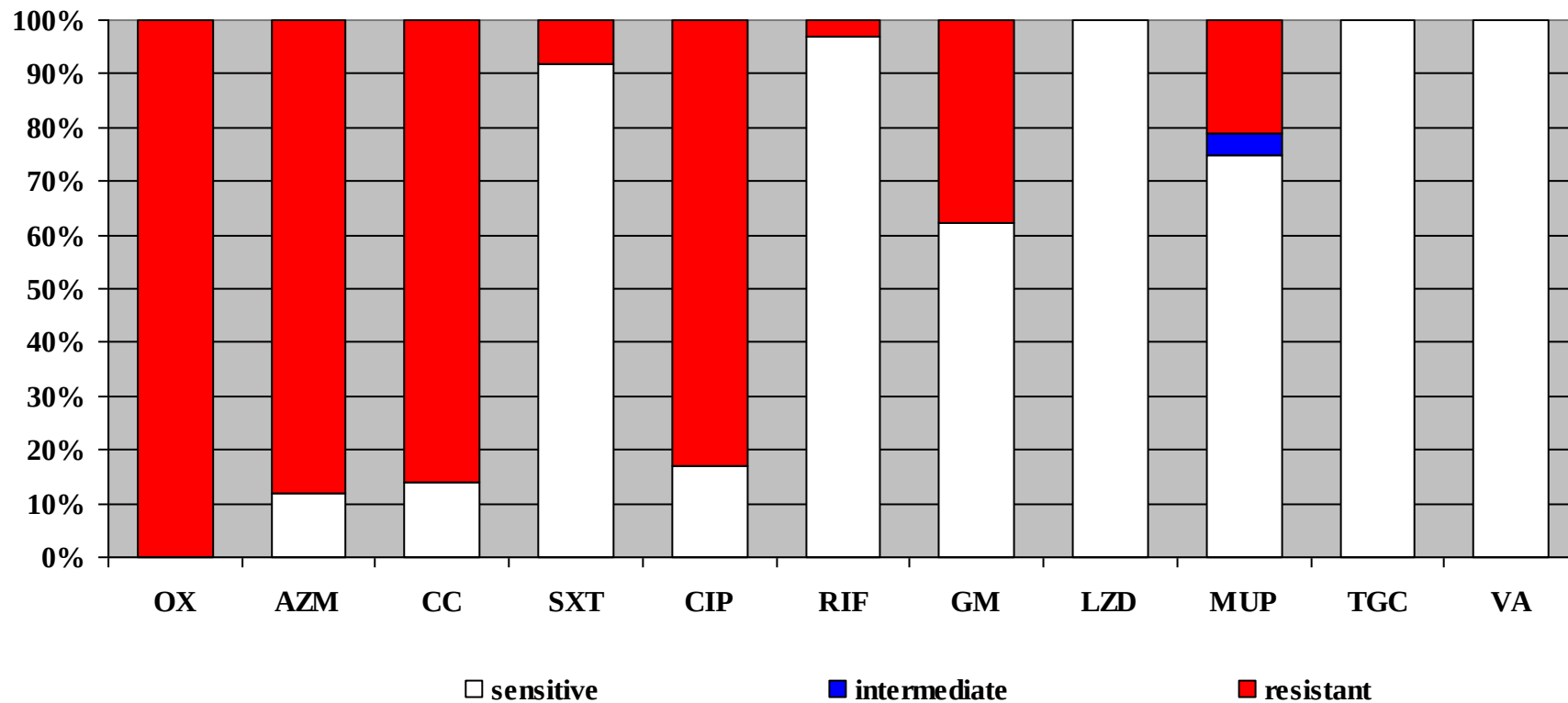
Staphylococcus aureus / MSSA

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	3 958	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Azithromycin	3 861	14 (0)	1 (0) - 30 (0)
Clindamycin	3 649	10 (0)	0 (0) - 24 (0)
Co-trimoxazole	3 862	2 (0)	0 (0) - 13 (0)
Ciprofloxacin	3 841	5 (0)	0 (0) - 15 (0)
Rifampicin	3 245	1 (0)	0 (0) - 5 (0)
Gentamicin	3 862	8 (0)	3 (0) - 21 (0)
Linezolid	3 644	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	3 445	7 (1)	0 (0) - 23 (0)
Tigecycline	3 214	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

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

***Staphylococcus aureus* MRSA (1.10. - 31.12. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Staphylococcus aureus / MRSA

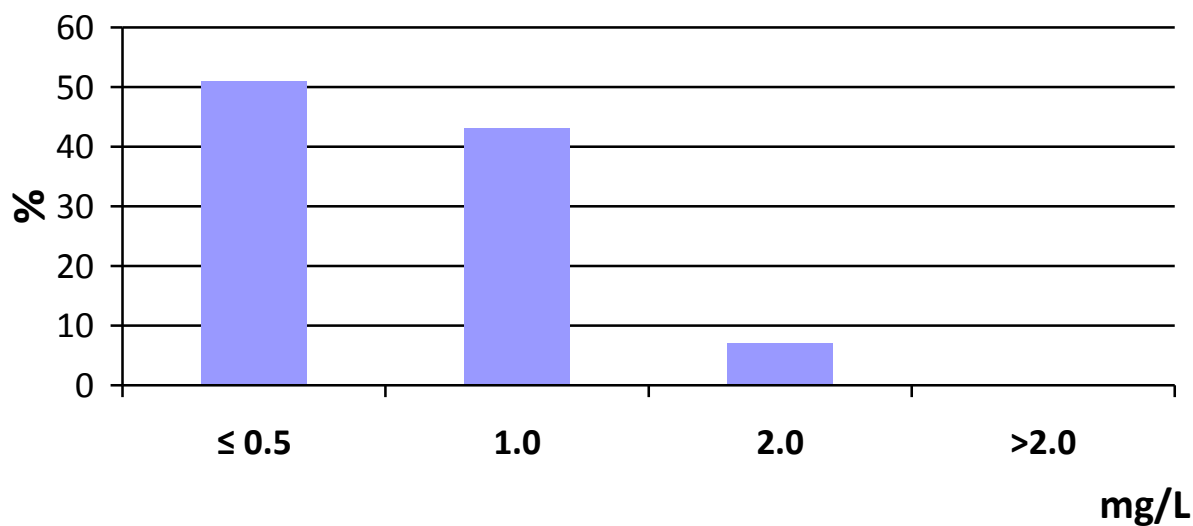
- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Cefoxitin/ Methicillin	644	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Azithromycin	643	88 (0)	84 (0) - 97 (0)
Co-trimoxazole	644	8 (0)	0 (0) -23 (0)
Clindamycin	581	86 (0)	82 (0) - 94 (0)
Ciprofloxacin	643	83 (0)	76 (0) - 91 (0)
Rifampicin	568	3 (0)	0 (0) - 5 (2)
Gentamicin	640	38 (0)	12 (0) - 78 (0)
Linezolid	635	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Mupirocin	558	21 (4)	3 (0) - 93 (2)
Tigecycline	538	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Vankomicin	537	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

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

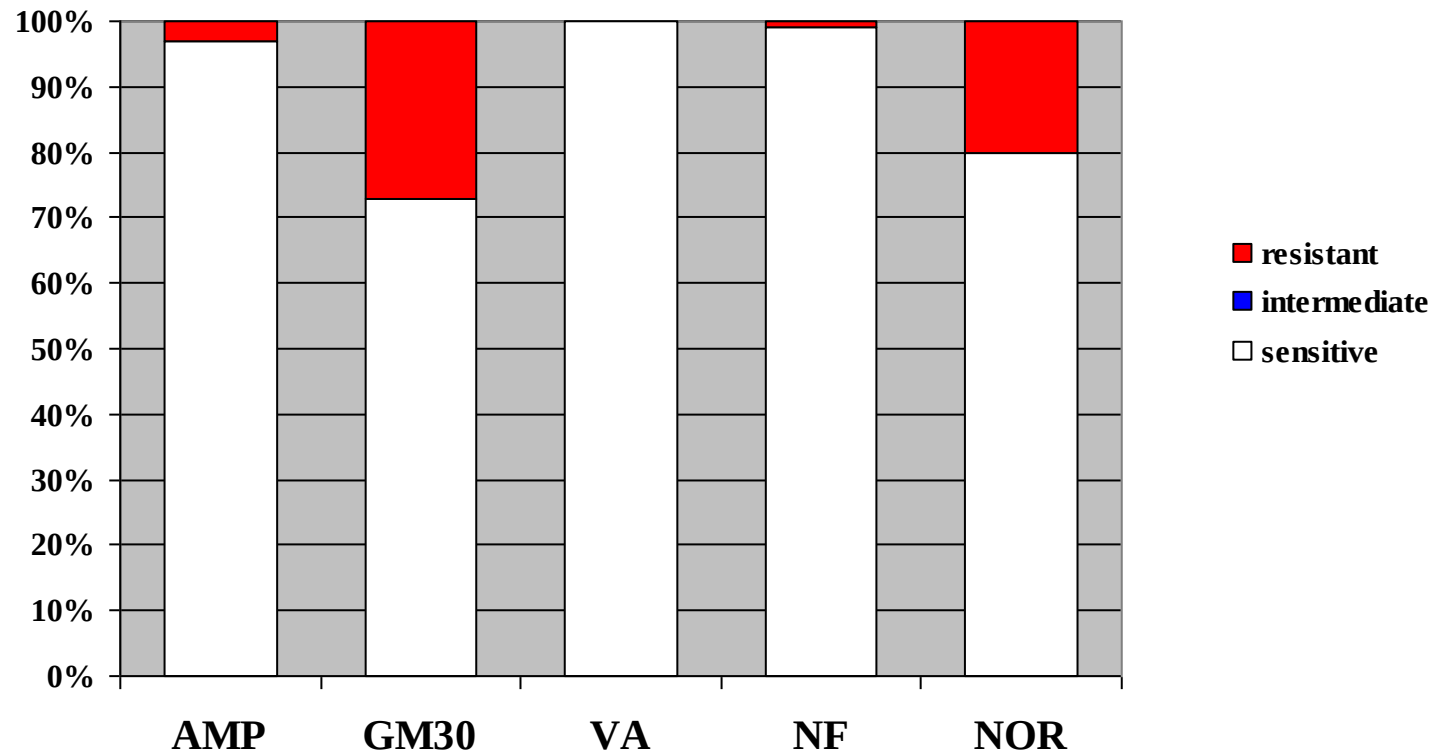
Staphylococcus aureus: MRSA

Distribucija MIK-ova vankomicina, (537 MRSA izolata), 1.10. – 31.12. 2015. /
Vancomycin MIC distribution, (537 MRSA isolates), 1.10. – 31.12. 2015



MIK = minimalna inhibitorna koncentracija / MIC = minimal inhibitory concentration

***Enterococcus faecalis* (1.10. - 31.12. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Enterococcus faecalis

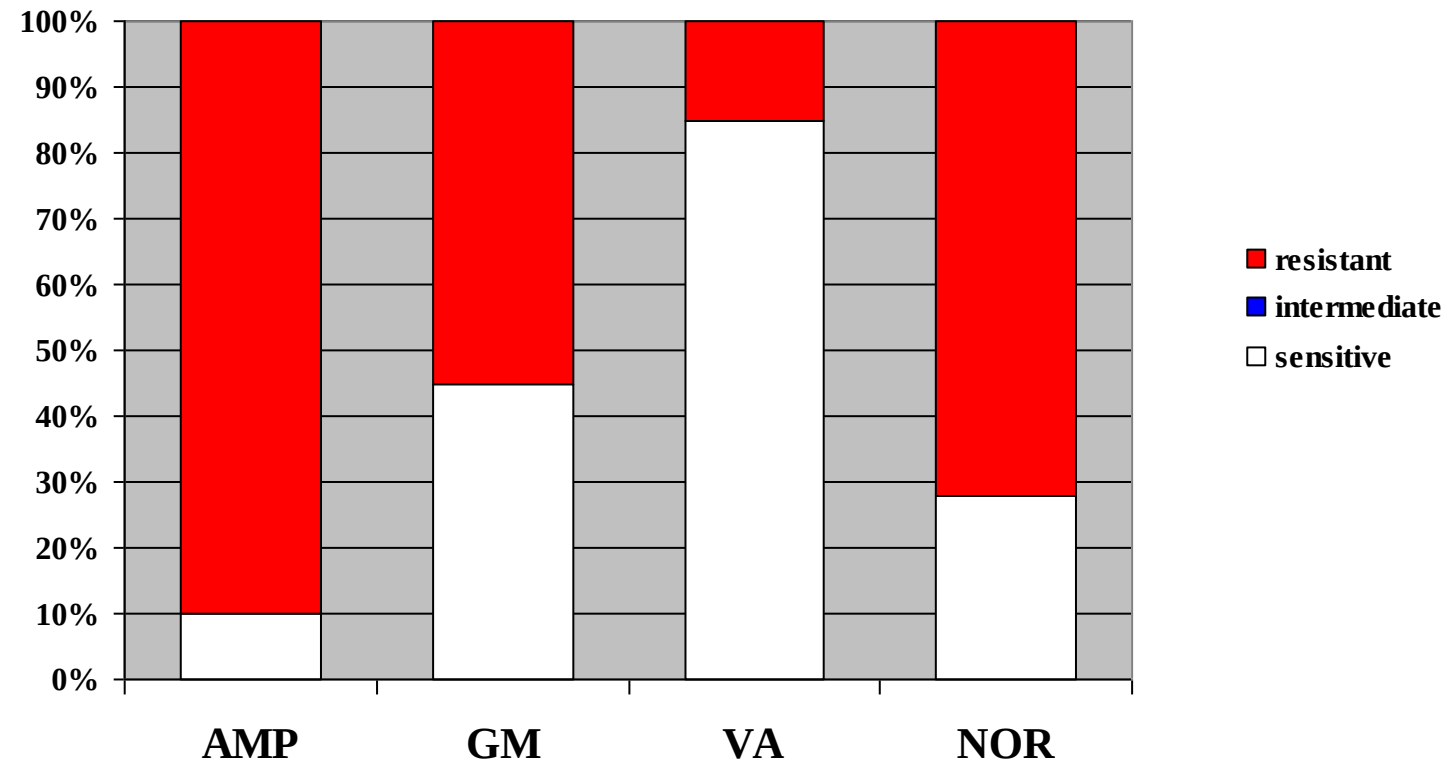
- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	5 462	3 (0)	0 (0) - 66 (13)
Gentamicin	5 332	27 (0)	10 (0) - 51 (0)
Vancomycin	5 457	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Nitrofurantoin	5 277	1 (0)	0(0) - 3 (0)
Norfloxacin	5 191	20 (0)	5 (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

Enterococcus faecium (1.10. - 31.12. 2015.)

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



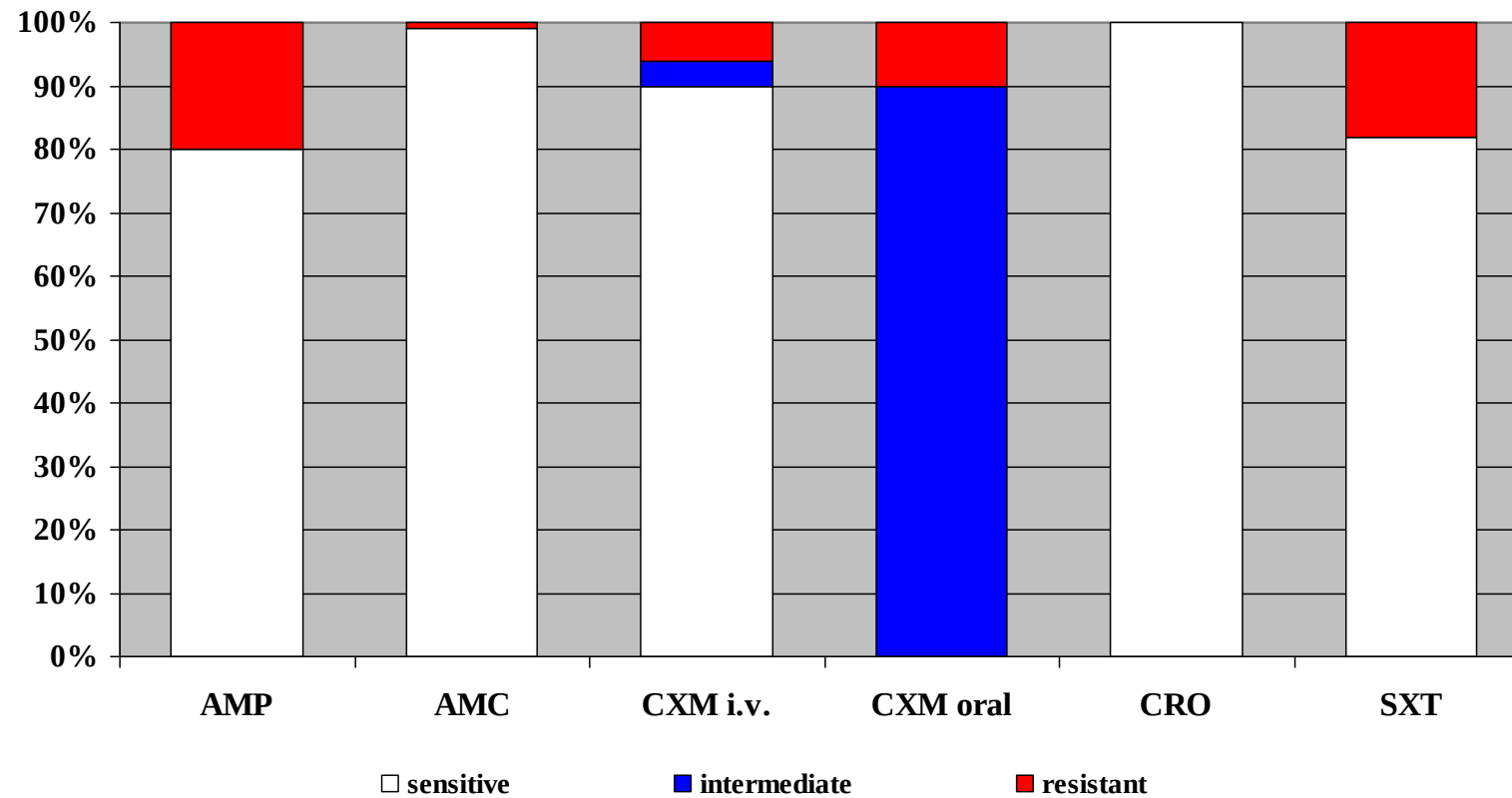
Enterococcus faecium

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	749	90 (0)	43 (0) - 100 (0)
Gentamicin	600	55 (0)	35 (0) - 70 (0)
Vancomycin	826	15 (0)	0 (0) - 26 (0)
Norfloxacin	520	72 (0)	18 (0) - 98 (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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



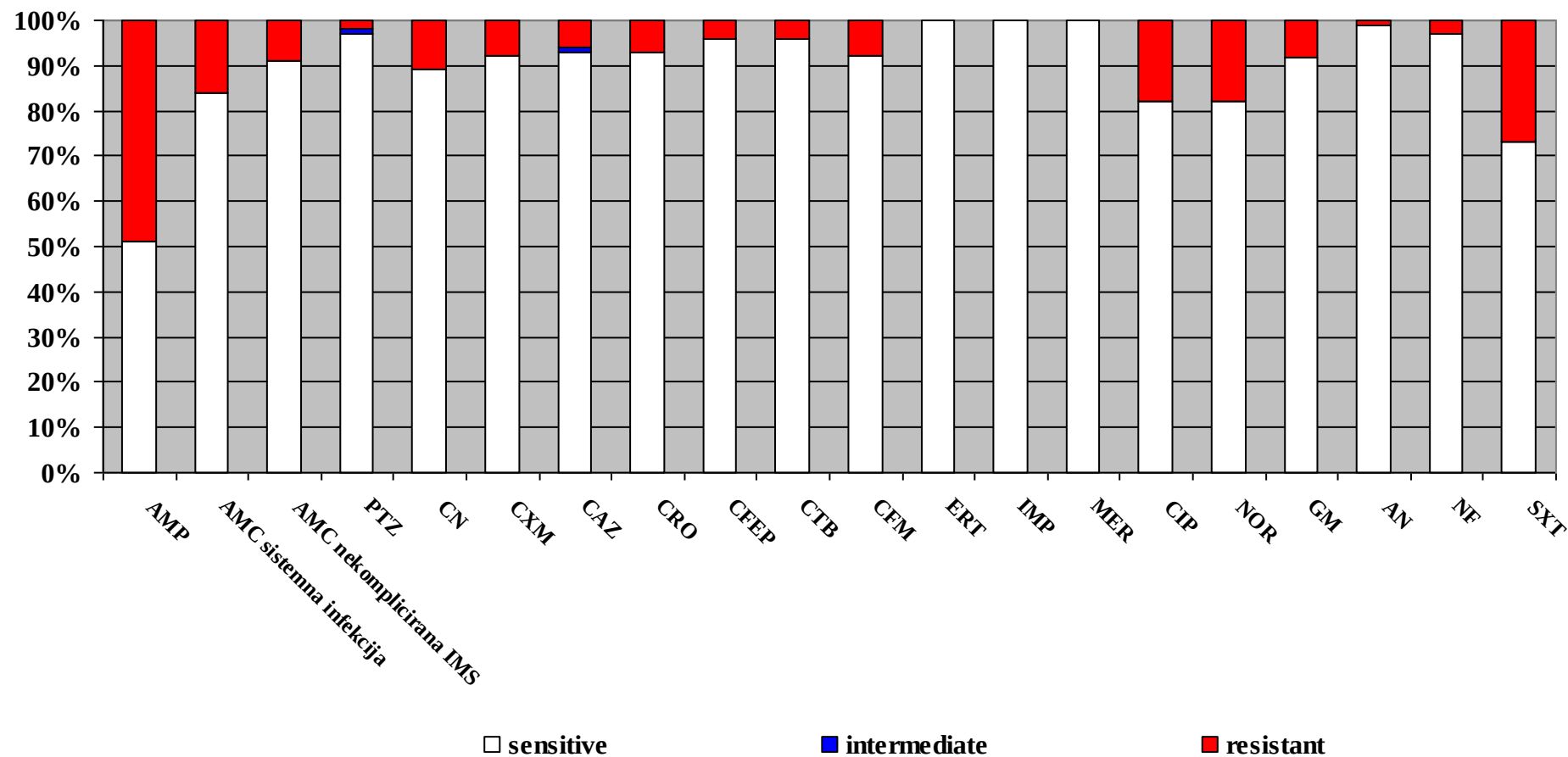
Haemophilus influenzae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	1 689	20 (0)	6 (0) - 46 (0)
Amoxicillin + clav. acid	1 697	1 (0)	0 (0) - 8 (0)
Cefuroxime i.v.	1 621	6 (4)	0 (0) - 41 (12)
Cefuroxime oral	1 621	10 (90)	0 (100) - 64 (36)
Ceftriaxone	1 601	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Co-trimoxazole	1 685	18 (0)	5 (0) - 34 (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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Escherichia coli

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.

zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH

- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.

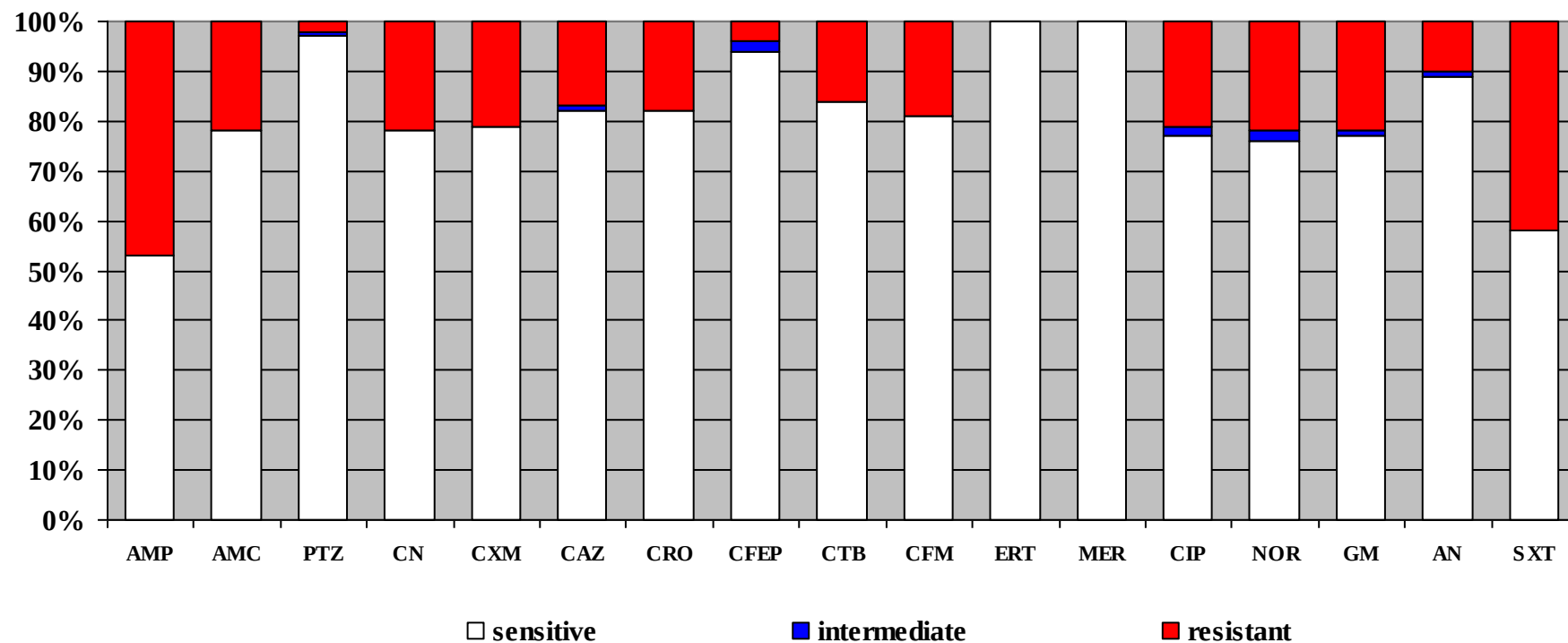
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin	19 353	49 (0)	13 (0) - 63 (0)
Amoxicillin + clav. acid sistemna infekcija	16 497	16 (0)	5 (0) - 41 (0)
Amoxicillin + clav. acid nekomplikirana IMS	18 861	9 (0)	1 (0) - 31 (0)
Piperacillin + tazobactam	19 302	2 (1)	0 (0) - 10 (0)
Cephalexin	18 623	11 (0)	3 (0) - 25 (0)
Cefuroxime	19 310	8 (0)	2 (0) - 15 (0)
Ceftazidime	19 335	6 (1)	1 (0) - 12 (1)
Ceftriaxone	19 339	7 (0)	1 (0) - 13 (1)
Cefepime	19 295	4 (0)	0 (0) - 10 (0)
Ceftibuten	18 160	4 (0)	0 (0) - 10 (0)
Cefixime	18 898	8 (0)	2 (0) - 14 (0)
Ertapenem	19 254	0 (0)	0 (0) - 6 (0)
Imipenem	19 303	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Meropenem	19 305	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ciprofloxacin	19 345	18 (0)	8 (0) - 34 (0)
Norfloxacin	18 841	18 (0)	9 (0) - 33 (0)
Gentamicin	19 345	8 (0)	3 (0) - 16 (0)
Amikacin	19 088	1 (0)	0 (0) - 2 (3)
Nitrofurantoin	18 827	3 (0)	0 (0) - 10 (0)
Co-trimoxazole	19 340	27 (0)	14 (0) - 46 (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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



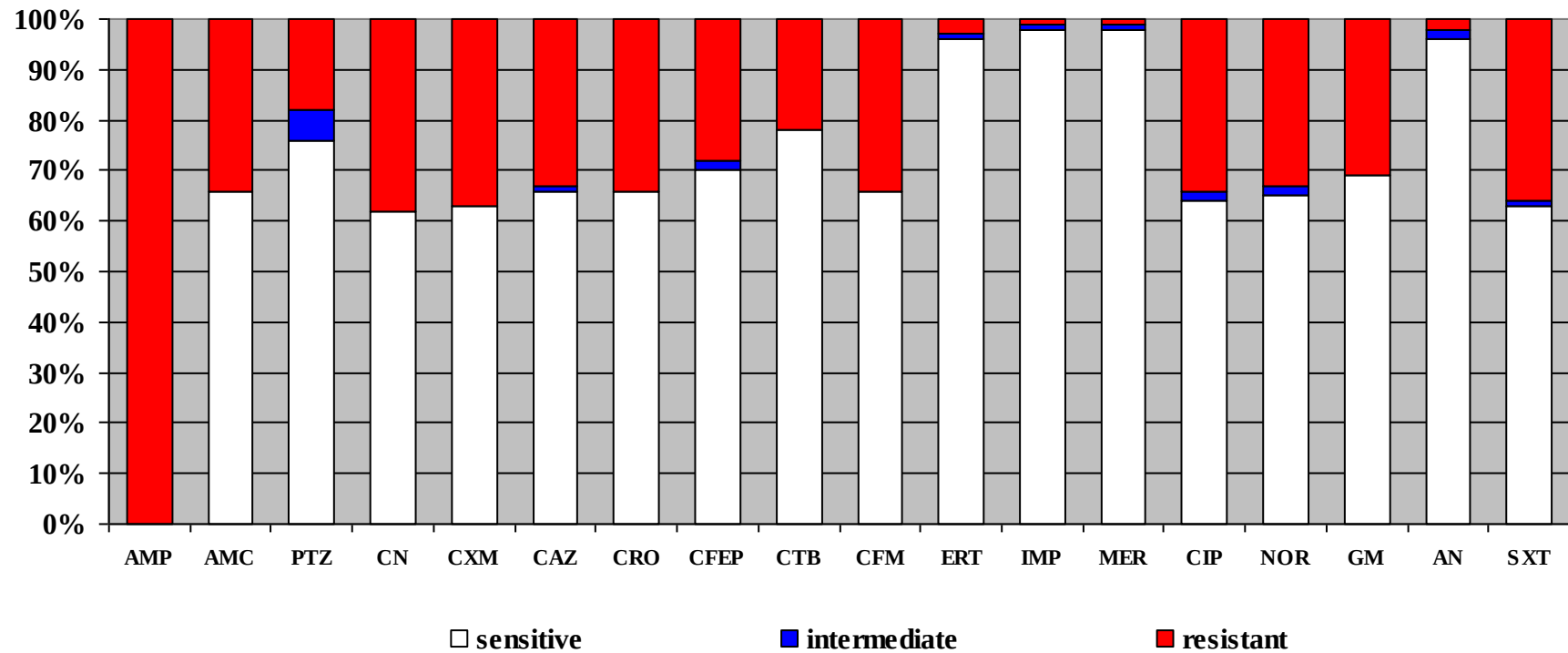
Proteus mirabilis

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	4 083	47 (0)	23 (0) - 74 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 083	22 (0)	1 (0) - 62 (0)
Piperacillin + tazobactam	4 062	2 (1)	0 (0) - 20 (0)
Cephalexin	3 879	22 (0)	1 (0) - 54 (0)
Cefuroxime	4 082	21 (0)	1 (0) - 64 (0)
Ceftazidime	4 080	17 (1)	1 (0) - 46 (8)
Ceftriaxone	4 081	18 (0)	1 (0) - 60 (0)
Cefepime	4 058	4 (2)	0 (0) - 24 (0)
Ceftibuten	3 758	16 (0)	1 (0) - 45 (0)
Cefixime	3 964	19 (0)	1 (0) - 57 (0)
Ertapenem	4 054	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Meropenem	4 063	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ciprofloxacin	4 083	21 (2)	6 (0) - 54 (4)
Norfloxacin	3 885	22 (2)	6 (0) - 54 (6)
Gentamicin	4 083	22 (1)	6 (0) - 59 (1)
Amikacin	4 043	10 (1)	0 (0) - 34 (3)
Co-trimoxazole	4 079	42 (0)	18 (0) - 70 (0)

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

***Klebsiella pneumoniae* (1.10. - 31.12. 2015.)** - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



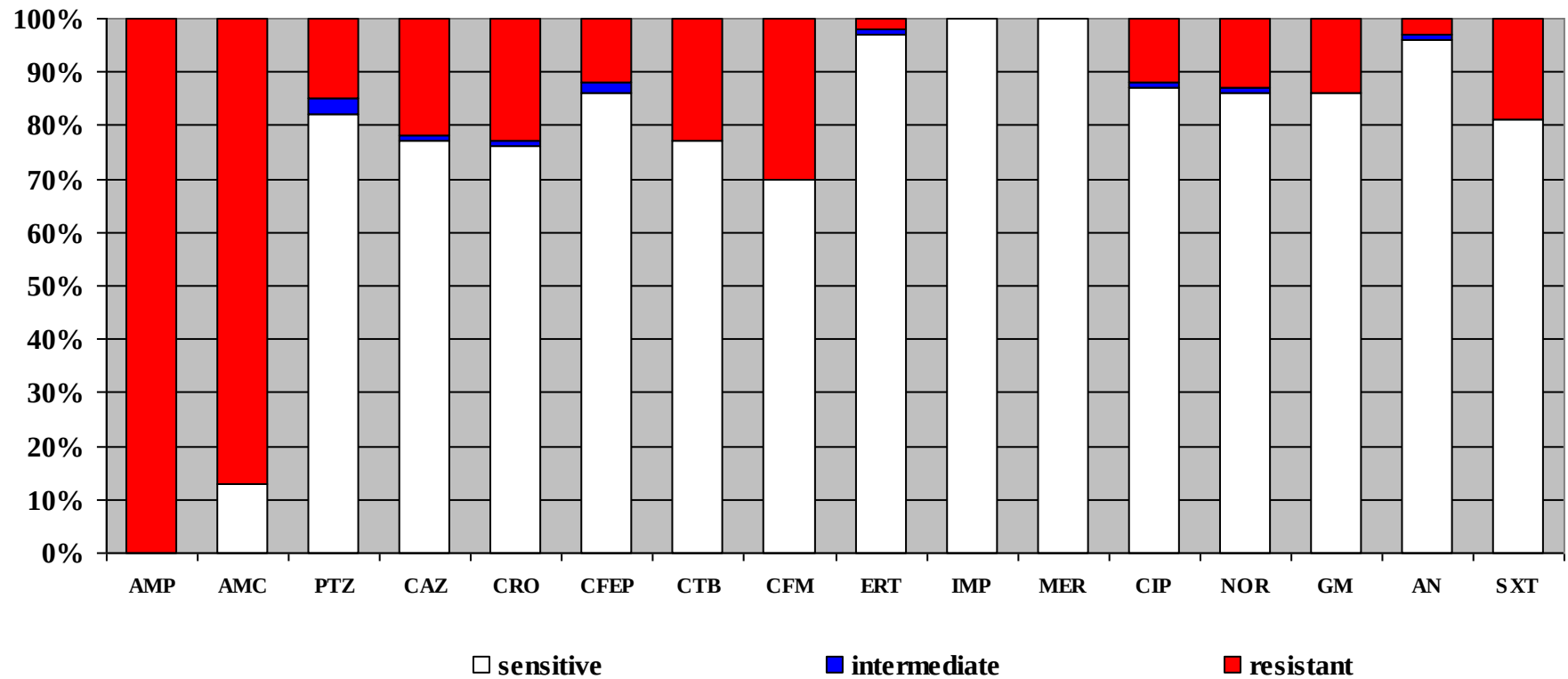
Klebsiella pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	4 825	100 (0)	93 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 824	34 (0)	17 (0) - 63 (0)
Piperacillin + tazobactam	4 802	18 (6)	1 (0) - 44 (0)
Cephalexin	4 586	38 (0)	16 (0) - 69 (0)
Cefuroxime	4 822	37 (0)	15 (0) - 72 (0)
Ceftazidime	4 820	33 (1)	8 (0) - 61 (0)
Ceftriaxone	4 823	34 (0)	7 (0) - 67 (1)
Cefepime	4 800	28 (2)	6 (0) - 50 (4)
Ceftibuten	4 494	22 (0)	3 (0) - 42 (0)
Cefixime	4 634	34 (0)	5 (0) - 65 (0)
Ertapenem	4 793	3 (1)	0 (0) - 26 (3)
Imipenem	4 802	1 (1)	0 (0) - 5 (1)
Meropenem	4 800	1 (1)	0 (0) - 8 (10)
Ciprofloxacin	4 821	34 (2)	12 (1) - 62 (2)
Norfloxacin	4 616	33 (2)	12 (1) - 61 (5)
Gentamicin	4 825	31 (0)	11 (0) - 64 (0)
Amikacin	4 777	2 (2)	0 (0) - 24 (4)
Co-trimoxazole	4 814	36 (1)	13 (0) - 67 (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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



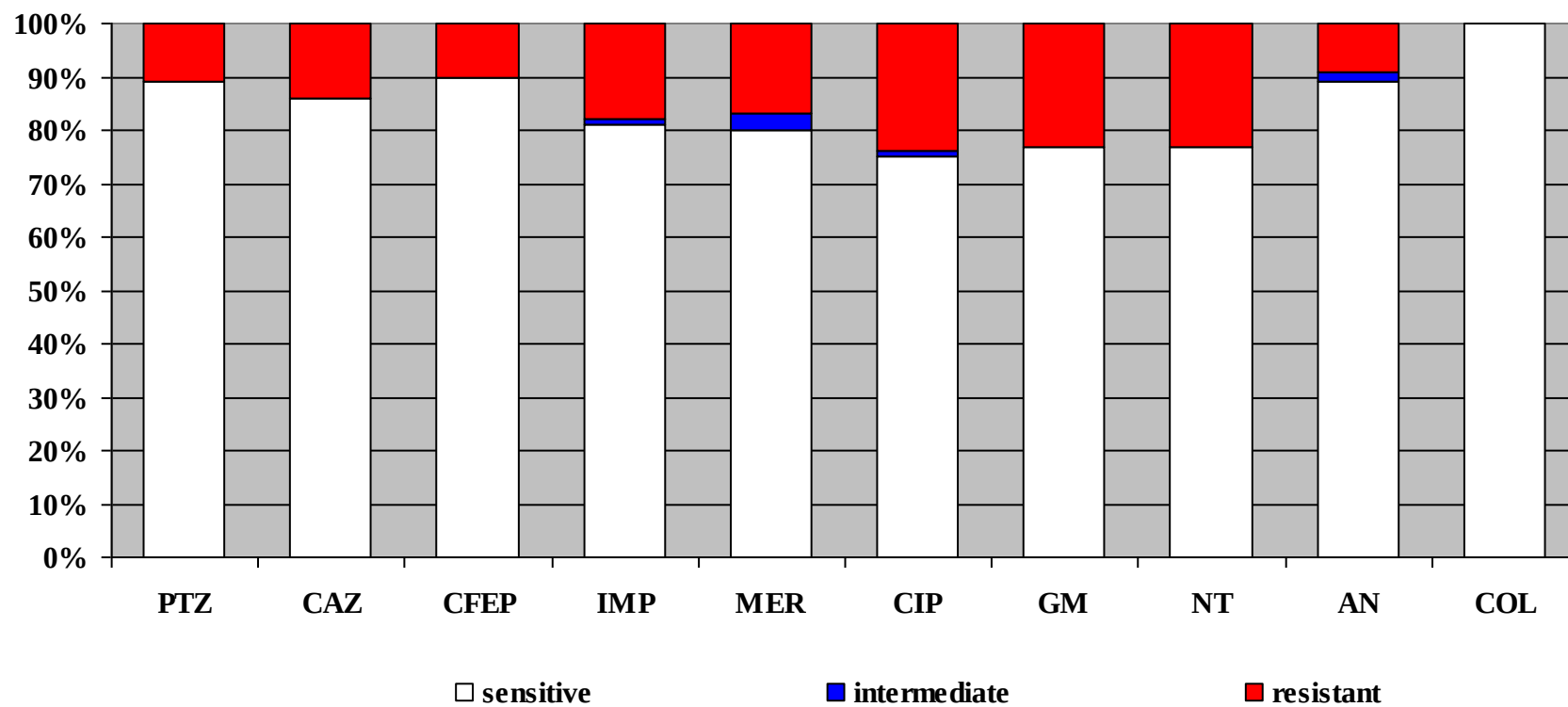
Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	3 232	100 (0)	95 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	3 232	87 (0)	51 (0) - 100 (0)
Piperacillin + tazobactam	3 222	15 (3)	0 (0) - 75 (0)
Ceftazidime	3 230	22 (1)	6 (0) - 73 (0)
Ceftriaxone	3 231	23 (1)	5 (0) - 73 (0)
Cefepime	3 212	12 (2)	0 (0) - 70 (0)
Ceftibuten	3 011	23 (0)	4 (0) - 71 (0)
Cefixime	3 081	30 (0)	6 (0) - 73 (0)
Ertapenem	3 205	2 (1)	0 (0) - 20 (4)
Imipenem	3 214	0 (0)	0 (0) - 2 (8)
Meropenem	3 214	0 (0)	0 (0) - 6 (6)
Ciprofloxacin	3 231	12 (1)	2 (3) - 37 (4)
Norfloxacin	3 113	13 (1)	4 (0) - 39 (2)
Gentamicin	3 231	14 (0)	3 (0) - 54 (0)
Amikacin	3 185	3 (1)	0 (0) - 27 (0)
Co-trimoxazole	3 220	19 (0)	5 (0) - 54 (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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



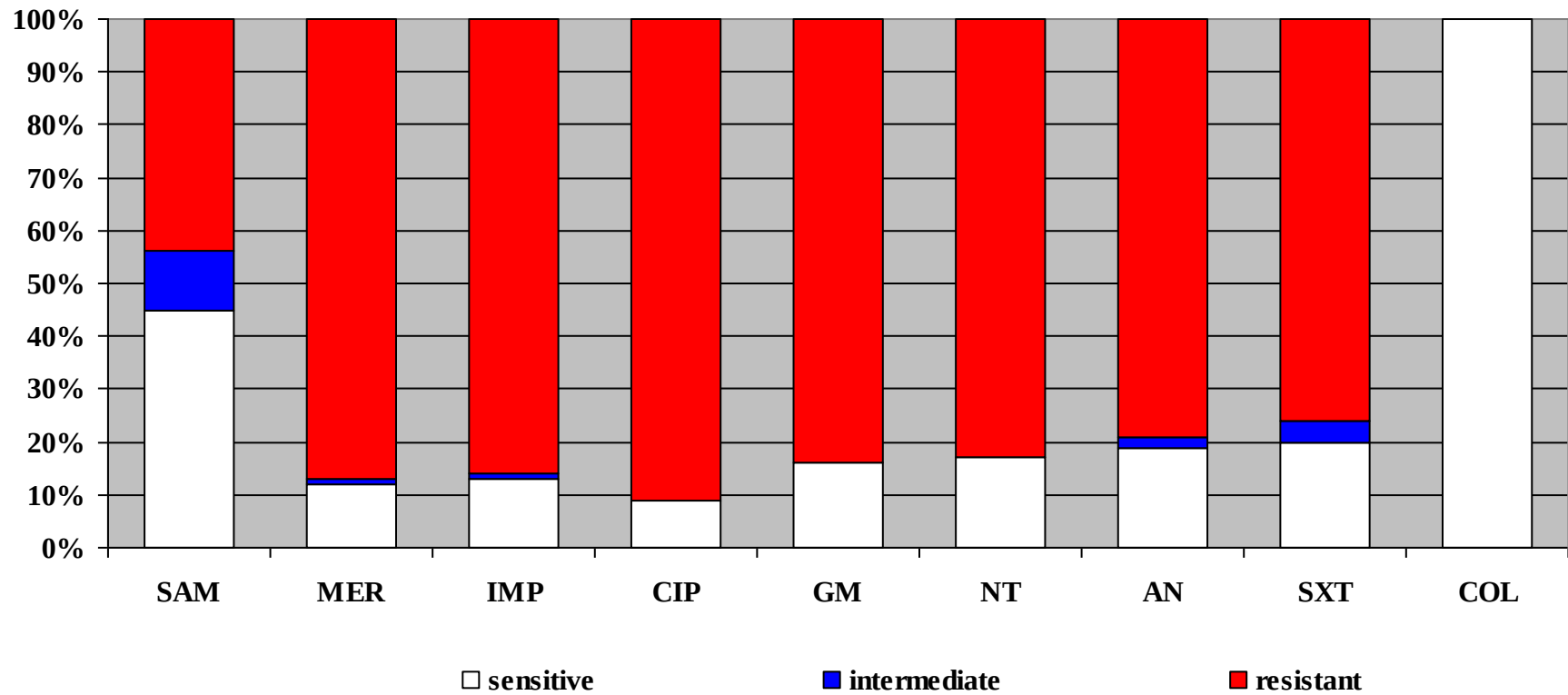
Pseudomonas aeruginosa

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	4 521	11 (0)	3 (0) - 35 (3)
Ceftazidim	4 511	14 (0)	2 (0) - 24 (0)
Cefepim	4 520	10 (0)	0 (0) - 35 (1)
Imipenem	4 522	18 (1)	0 (0) - 50 (0)
Meropenem	4 522	17 (3)	0 (0) - 55 (0)
Ciprofloxacin	4 514	24 (1)	4 (0) - 47 (1)
Gentamicin	4 523	23 (0)	2 (0) - 44 (0)
Netilmicin	3 843	23 (0)	0 (0) - 45 (0)
Amikacin	4 490	9 (2)	0 (0) - 23 (0)
Colistin	860	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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



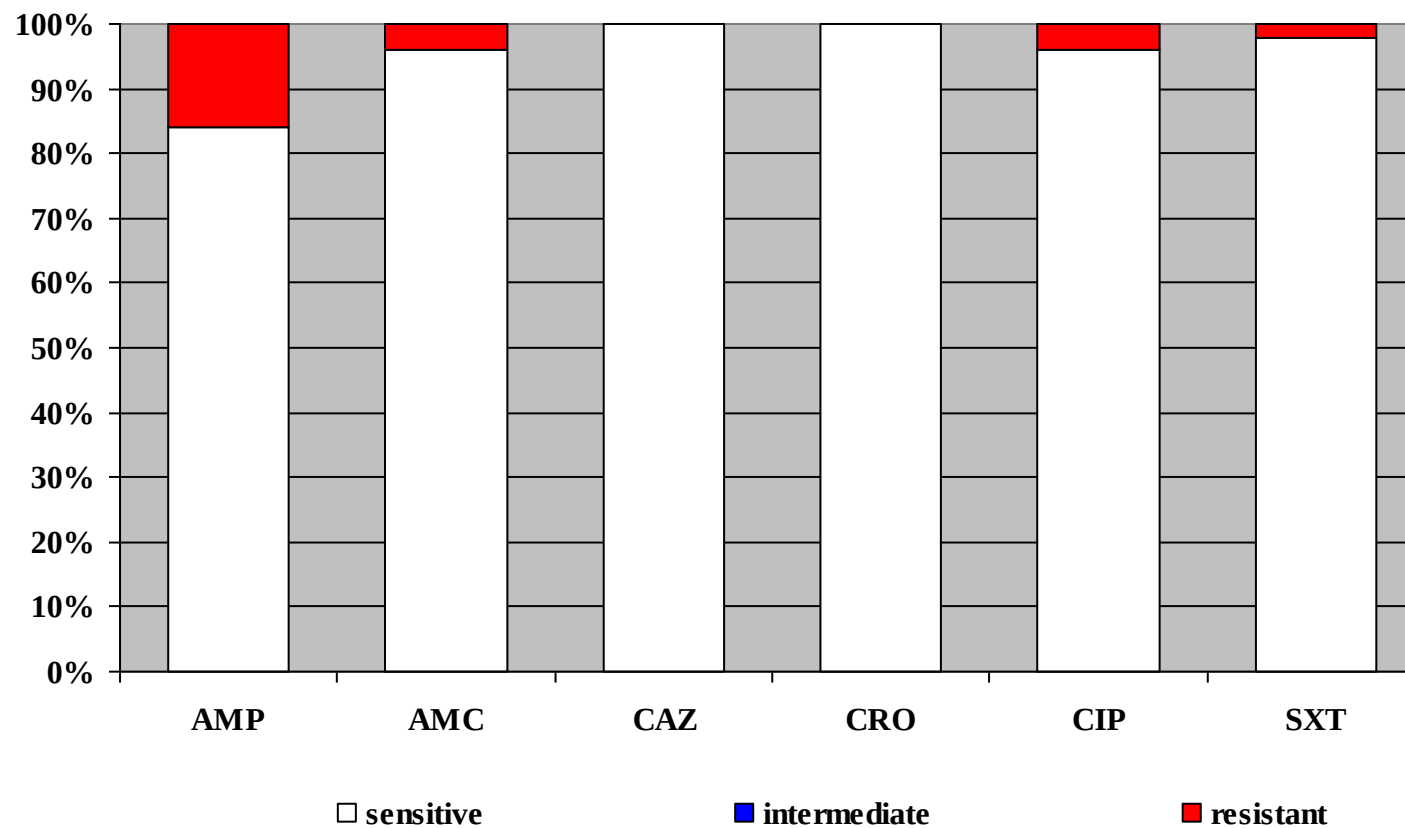
Acinetobacter baumannii

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2015.
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	1 693	44 (11)	0 (8) - 85 (0)
Meropenem	1 724	87 (1)	66 (0) - 98 (0)
Imipenem	1 726	86 (1)	66 (0) - 98 (0)
Ciprofloxacin	1 681	91 (0)	77 (0) - 100 (0)
Gentamicin	1 726	84 (0)	65 (0) - 100 (0)
Netilmicin	1 301	83 (0)	56 (0) - 100 (0)
Amikacin	1 705	79 (2)	39 (0) - 93 (0)
Co-trimaxazole	1 633	76 (4)	52 (7) - 100 (0)
Colistin	1 342	0 (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

***Salmonella* spp. (1.01. - 31.12. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



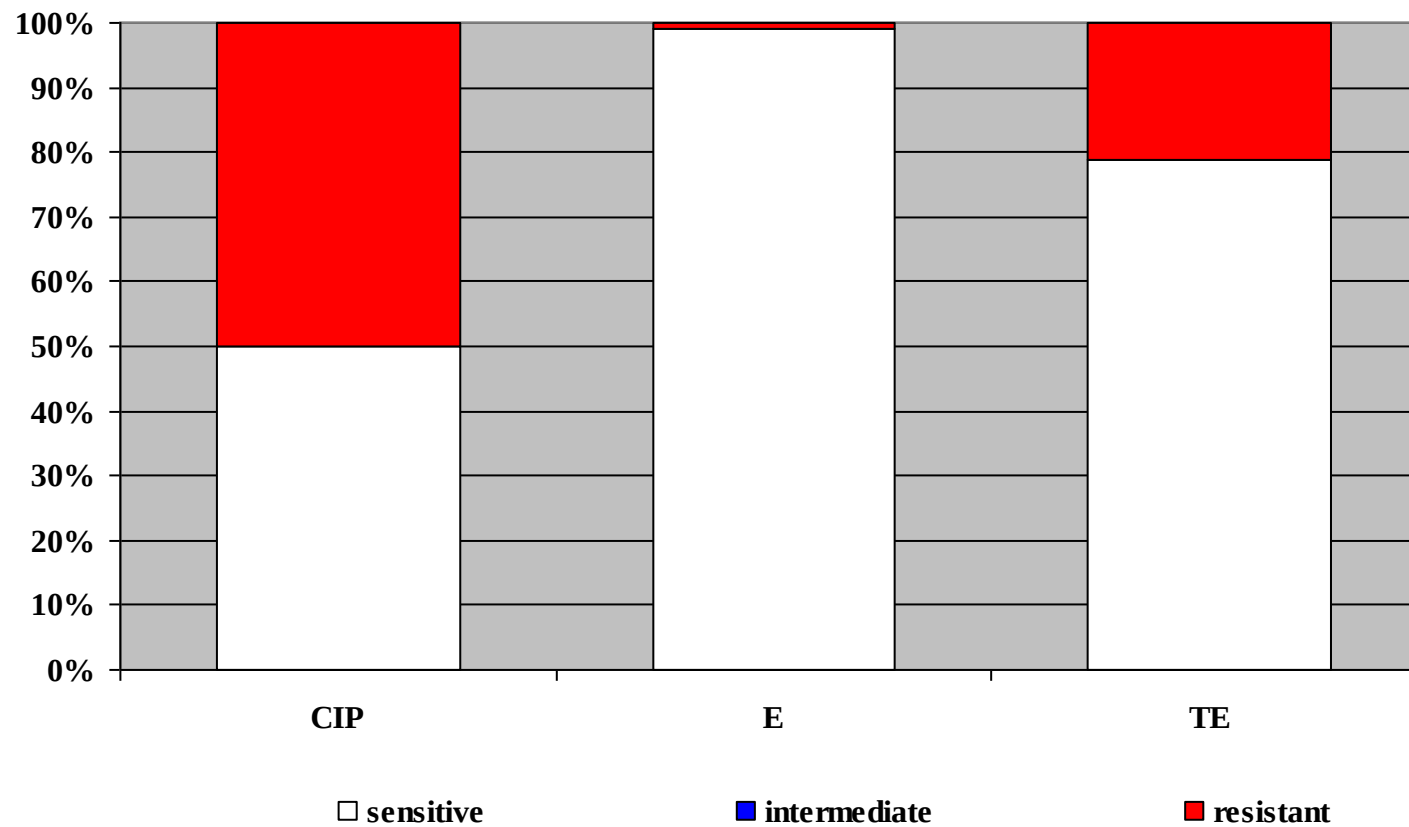
Salmonella spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2015.
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	2 986	16 (0)	6 (0) - 3 (0)
Amoxicillin + clav. acid	2 986	4 (0)	0 (0) - 13 (0)
Ceftazidim	2 983	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Ceftriaxone	2 985	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Ciprofloxacin	2 485	4 (0)	0 (0) - 21 (0)
Co-trimoxazole	2 986	2 (0)	0 (0) - 9 (0)

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

***Campylobacter jejuni* (1.01. - 31.12. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



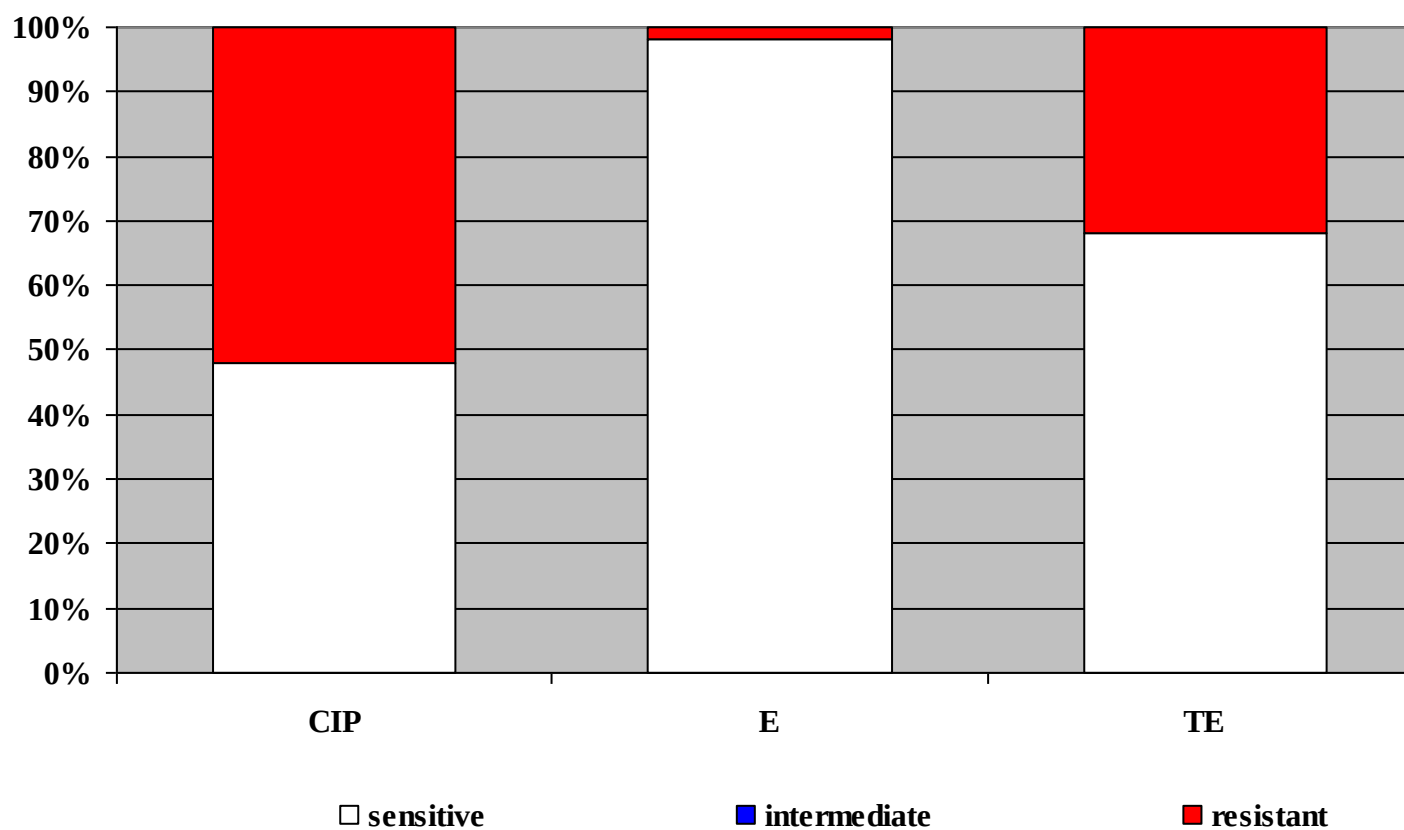
Campylobacter jejuni

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01.- 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2015.
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	2 484	50 (0)	31 (0) - 59 (0)
Erythromicin	2 381	1 (0)	0 (0) - 9 (0)
Tetracycline	2 475	21 (0)	13 (0) - 51 (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. 2015.) - osjetljivost na antibiotike u RH**
- sensitivity to antibiotics in Croatia



Campylobacter coli

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01. - 31.12. 2015.
zbirni prikaz izolata iz 38 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2015.
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	581	52 (0)	24 (0) - 64 (0)
Erythromicin	563	2 (0)	0 (0) - 17 (0)
Tetracycline	580	32 (0)	14 (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

Shigella spp.

– rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01 – 31.12.2015.

<i>Shigella</i> spp.	AMP			AMC			CAZ			CRO			CIP			SXT		
	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %
<i>Shigella sonnei</i> *	15	0	67	14	0	29	14	0	7	14	0	7	15	0	7	15	0	73
<i>Shigella dysenteriae</i> *	1	0	100	1	0	100	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	100
UKUPNO / TOTAL*	16	0	69	15	0	33	15	0	7	15	0	7	16	0	6	16	0	75

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

Anaerobne bakterije / *Anaerobes*

- rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01 - 31.12.2015.

Anaerobne bakterije / <i>Anaerobes</i>	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> / Gram-positive anaerobes except <i>C. difficile</i>	420	2	10	405	0	1	329	0	0	320	0	0	427	0	57	416	0	11
Gram-negativni anaerobi / Gram-negative anaerobes	416	1	81	400	3	9	408	2	5	371	0	2	412	0	14	401	0	26
UKUPNO / TOTAL	836	2	45	805	1	5	737	1	3	691	0	1	839	0	36	817	0	19

*KA OB i OS ZZJZ rezistenciju na karbapeneme testirali preko imipenema / KA OB and OS ZZJZ carbapenem resistance tested with imipenem

**OSJETLJIVOST *M. TUBERCULOSIS*
U HRVATSKOJ U 2015. GODINI
SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS
*IN CROATIA, 2015***

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
Dr. sc. Ljiljana Žmak
Dr. sc. Mihaela Obrovac
e-mail: v.katalinic-jankovic@hzjz.hr
Tel.: 01/48 63 360

Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj u 2015. godini

Podaci Registra za tuberkulozu Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukazuju na daljnji nastavak trenda sniženja broja oboljelih od tuberkuloze. Stopa učestalosti od 10,7/100.000 u 2015. godini je najmanja do sada zabilježena. Razlike u pobolu po županijama su u rasponu od 4,0 – 23,2 na 100.000 stanovnika. U 2015. 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 2015. godini koristio se „Upitnik o radu TBC laboratorija u 2015. godini“. Mreža TBC laboratorija je ostala nepromijenjena (14 laboratorija). U 7 laboratorija je broj uzorka ispod 2.000, što je preporučeni minimum o broju uzoraka. Obrađeni broj uzoraka u 3 laboratorija je bio čak ispod 1.000 uzoraka.

Ukupno je pregledano 38.699 kliničkih uzoraka na tuberkulozu što je na razini broja pregledanih u 2014. godini. Nadalje, svi naši laboratoriji još uvijek ne koriste tekuće podloge za sve uzorke nego samo za paucibacilarne ili izvanplućne uzorke. U 3,9% uzoraka kultivacijom su otkrivene mikobakterije, a raspon pozitivnih kultura među laboratorijima se kretao od 0,1 do 13,7% pozitivnih uzoraka. Ukupno je izolirano 1.880 sojeva mikobakterija što je 4,5% manje izolata nego u 2014. godini (Tablica 1).

Očekivano se *M. tuberculosis* najčešće izolira iz plućnih uzoraka, a od izvanplućne bakteriološki dokazane tuberkuloze najčešća je bila tuberkuloza pleure (N=12) i limfoglandularna tuberkuloza (N=10). Tuberkuloza urinarnog sustava nađena je kod dva bolesnika, a kod po tri bolesnika dijagnosticirana je osteoartikularna tuberkuloza i tuberkulozni meningitis.

Međutim, iako je *M. tuberculosis* i dalje dominantna mikobakterija s 1.505 (80,1%) izolata, udio netuberkuloznih mikobakterija (NTM) je u Hrvatskoj ostao na razini prethodne godine s 19,9% (Tablica 1).

Tijekom 2015. godine iz humanih kliničkih materijala nije izoliran *M. bovis*, a zabilježeno je 6 izolata *M. bovis* – BCG soja. 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 2015. godini je otkriveno 35 osoba s zadovoljenim mikrobiološkim kriterijima za dijagnozu mikobakterioze (dva i više izolata). Kod po sedam bolesnika izolirani

su *M. intracellulare* i *M. chelonae*, a kod po 5 *M. xenopi* i *M. fortuitum*. *M. avium* izoliran je višekратно kod četiri bolesnika. Po dva izolata nađeni su kod infekcija s *M. abscessus* i *M. mucogenicum*, a po jedan kod *M. kansasii*, *M. malmoense* i *M. shimoidei*. Nastavlja se trend visokog broja izolata NTM i broja mogućih bolesnika s mikobakteriozom. *M. gordonae* kao saprofitna mikobakterija je identificiran u 40,8% izolata NTM. Najčešće se radi o kontaminaciji uzoraka, slučajnim nalazima i prolaznim kolonizacijama. Među uvjetno patogenim NTM u Hrvatskoj i dalje prevladavaju izolati *M. xenopi* (11,2%), *M. avium* (7,2%) i *M. intracellulare* (8,0%), a među brzorastućim *M. chelonae* (9,9%) i *M. fortuitum* (9,3%) (Tablica 2).

Nastavljen je izrazito povoljan trend broja rezistentnih sojeva *M. tuberculosis*, a time i bolesnika s rezistentnom tuberkulozom. Od 1.505 izoliranih sojeva *M. tuberculosis* samo je 62 (5,2%) bilo rezistentno na prvu liniju antituberkulotika otkrivenih kod 26 bolesnika s rezistentnom tuberkulozom (Tablica 3). Među rezistentnim bolesnicima, njih 21 (80,8%) je bilo monorezistentno, dok je u 5 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 13 (50,0%) bolesnika, a monorezistencija na streptomycin (S) kod 8 (30,8%) 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 samo 2 (7,6%) MDR bolesnika, ukazuje da multirezistentna tuberkuloza nije problem u kontroli ove bolesti u Hrvatskoj što treba i dalje zadržati.

Rezistencija na antituberkulotike kod *M. tuberculosis* nastaje spontanim 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 tuberkulozu za određivanje mutacija u genima *rpoB*, *katG* i *inhA* koriste se komercijalni test Genotype MTBDRplus (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 oba soja izolirana u bolesnika s multirezistentnom tuberkulozom u 2015. godini, kao i na H - jedan je soj imao mutaciju u genu *katG*, a jedan u genu *inhA* (Tablica 5). U 2015. godini izolirano je i 13 sojeva monorezistentnih na H, a u 77% tih sojeva bilo je moguće odrediti molekularnu osnovu rezistencije na H. Izolirana su i ukupno 3 polirezistentna soja čiji je profil rezistencije uključivao rezistenciju na H; u svih je dokazana mutacija u genu *katG*. Otkrivanje te mutacije predstavlja upozorenje o mogućem razvoju daljnje rezistencije kao i multirezistencije. Kako za ukupno 3 soja (16,6%) rezistentna na H nije bilo moguće odrediti molekularnu osnovu rezistencije jer su ispitivani geni bili divljeg tipa (bez traženih mutacija), još uvijek nije moguće u potpunosti zamijeniti fenotipsko ispitivanje osjetljivosti na ATL molekularnim testovima.

Mycobacteria isolated in Croatia in 2015

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 2015 with a rate of 10.7/100,000 inhabitants. The difference in morbidity between different counties is 4.0-23.2/100.000 inhabitants. In 2015, 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 2014” 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 38.699 clinical samples were analyzed for tuberculosis, similar to 2014. In three laboratories, the number of processed samples was under 1000, and in seven under 2000 samples. Furthermore, all laboratories still don't use liquid media for all samples, but only for paucibacillar or extrapulmonary samples. In 3.9% of samples, cultivation detected mycobacteria and the range of positivity of cultures in different laboratories was from 0.1 to 13.7%. A total of 1.505 mycobacterial strains were isolated, which represents a decrease compared to 2014. *M. tuberculosis* remained the predominant mycobacterium with 1,505 (80.1%) isolates, though on a lower scale than the previous year. The number of **nontuberculous** mycobacteria (NTM) increased from 14.0% in 2012 to 19.9% in 2015. No *M. bovis* strains and six *M. bovis* BCG strain were isolated in 2014 (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=12), lymphoglandular TB (N=10), and urinary tract TB (N=2). In 2015, a total of three patients had osteoarticular TB, and three patients had tuberculous meningitis as well. Although *M. tuberculosis* is still predominant mycobacterium with 1.505 (80.1%) isolates, the proportion of nontuberculous mycobacteria (NTM) reached almost 20% in Croatia for the second time (Table 1).

In 2015 there were no *M. bovis* strains isolated from human clinical samples, while there was six *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 2015, a total of 35 (1.0/100,000) cases that fulfilled the microbiological criteria for mycobacteriosis (two or more isolates) was documented. The cause of mycobacteriosis in 7 patients was *M. intracellulare* and *M. chelonae*, in 5 *M. xenopi* and *M. fortuitum*. *M. avium* was isolated in 4 patients. In 2 each there were *M. abscessus*, and *M. mucogenicum*. *M. kansasii*, *M. malmoense* and *M. haemophilum* were cause of mycobacteriosis in one patient each. 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 40.8% NTM isolates (Table 2). In most cases, the isolation was the result of specimen contamination, accidental finding and transient colonization. Among conditionally pathogenous NTM in Croatia still prevail *M. xenopi* (11.2%), *M. avium* (7.2%), *M. intracellulare* (8.0%), *M. chelonae* (9.9%) and *M. fortuitum* (9.3%).

The number of resistant *M. tuberculosis* strains and, by extension, number of resistant TB cases has demonstrated continuous favorable decreasing trend. Of the 1,505 isolated *M. tuberculosis* strains, only 71 (4.7%) were resistant to the first line antituberculous (Table 3), isolated in 26 patients with resistant TB. Among patients with resistant TB, 21 patients (80.8%) had monoresistant strains, while in 19.2% cases patients were infected with *M. tuberculosis* isolates resistant to 2 or more first-line antituberculous. These strains were isolated in chronic patients with resistant TB. Monoresistance to isoniazid (H) was established in 13 (50.0%) patients and monoresistance to streptomycin (S) in 8 (30.8%) 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 2 (7.6%) 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 antituberculous 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 both patients with multiresistant TB in 2015, same as the resistance to H - one strain had the mutation in *katG* gene, whereas other had the mutation in *inhA* gene. In 2015 there were 13 strains with monoresistance to H isolated; in 77% of these strains, molecular basis of resistance to H was determined. Of three polyresistant strains, whose resistance profile included the resistance to H, all developed the mutation in *katG* gene that often precedes further acquiring of resistance, especially multiresistance. (Table 5). Still, as for 3 (16.6%) 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, 2005. – 2015.

Mycobacteria strains isolated in Croatia, 2005-2015

Godina	Ukupno mikobakterija	<i>M. tuberculosis</i>		<i>M. bovis</i>		Netuberkulozne mikobakterije	
		Broj	%	<i>M. bovis</i>	BCG soj	Broj	%
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
2015.	1880	1505	80,1	-	6	375	19,9

Tablica – Table 2

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) izolirane u Hrvatskoj u 2015. godini
Nontuberculous mycobacteria (NTM) isolated in Croatia in 2015

	Vrsta	Broj	%
Uvjetno patogene mikobakterije	M. avium	27	7,2
	M. intracellulare	30	8,0
	M. kansasii	4	1,1
	M. xenopi	42	11,2
	M. malmoense	6	1,6
	M. interjectum	1	0,3
	M. celatum	1	0,3
	M. fortuitum	35	9,3
	M. chelonae	37	9,9
	M. abscessus	9	2,4
	M. mucogenicum	7	0,5
	M. shimoidei	3	0,8
Saprofitne mikobakterije	M. gordonae	153	40,8
	M. terrae	6	1,6
	M. nonchromogenicum	1	0,3
	M. triviale	1	0,3
	M. lentiflavum	4	1,1
	M. vaccae	4	1,1
	Mycobacteria sp.	2	0,5
Ukupno		375	100,0

Tablica – Table 3

Osjetljivost sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike u Hrvatskoj, 2015.

Drug susceptibility testing of M. tuberculosis strains in Croatia, 2015

Ustanova <i>Institution</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. tuberculosis</i>	Osjetljivi <i>Sensitive</i>	Rezistentni <i>Resistant</i>
ZJZ Čakovec	45	45	-
SB Klenovnik	465	442	23
OB N. Gradiška	35	35	-
ZJZ Osijek	102	100	2
ZJZ Pula	57	57	-
ZJZ Rijeka	47	47	-
ZJZ Slavonski Brod	33	33	-
KB Split	97	93	4
ZJZ Split	1	1	-
ZJZ Šibenik	46	46	-
ZJZ Virovitica	27	27	-
ZJZ Zadar	52	52	-
KBC Zagreb	133	124	9
HZJZ	365	341	24
Ukupno	1505	1443	62

Tablica - Table 4

Bolesnici s rezistentnom tuberkulozom u Hrvatskoj, 2015.

Resistant tuberculosis in Croatia, 2015

	Broj Number	%
Ukupno bolesnika Patients total	26	100
Monorezistencija Monoresistance		
S	8	30,8
H	13	50,0
Multirezistencija Multidrug resistance		
HR	1	3,8
HRSEZ	1	3,8
H i druga rezistencija H and other resistance		
SH	3	11,5

Tablica – Table 5.

Mutacije odgovorne za rezistenciju na rifampicin i izoniazid u 2015. godini

Rifampicin and isoniazid resistance conferring mutations in 2015

	Br. bolesnika - No of patients	<i>katG</i>	%	<i>inhA</i>	%	WT	%	<i>rpoB</i>	%
MDR	2	1	50,0	1	50,0	/	/	2	100
Polirezistentni / Polyresistant	3	3	100	/	/	/	/	/	/
Monorezistentni / Monoresistant	13	6	46,2	4	30,8	3	23,1	/	/
Ukupno / Total	18	10	55,6	5	27,8	3	16,6	2	100

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

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

Silvija Šoprek, dr. med.

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

Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva 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

Trend porasta broja prikupljenih izolata vidimo i 2015.g. 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 2015.g. prikupljeno je 126 izolata *S. pneumoniae*, 1062 izolata *E. coli*, 395 izolata *K. pneumoniae*, 516 izolata *S. aureus*, 308 izolata enterokoka (157 *E. faecalis* i 69 *E. faecium* izolata), 267 izolata *P. aeruginosa*, te 203 izolata *Acinetobacter* spp. (Tablica 1).

Nakon smanjenja stope rezistencije *P. aeruginosa* na karbapeneme koja je 2012. g. iznosila 21%, uočavamo kontinuirani rast te 2015. godine rezistencija na karbapeneme doseže visokih 37%. Rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme je i dalje izuzetno visoka (89%).

U 2015.g. zabilježene su značajno niže stope i penicilin (20%) i makrolid (19%) neosjetljivih izolata među invazivnim izolatima pneumokoka.

Udio MRSA izolata (25%) je nešto viši negoli prethodne godine (21%), no još uvijek ispod razine stopa zabilježenih prije 2010.g. (>30%). Sličan trend se uočava i među svim stafilokokima bez obzira na vrstu uzorka (poglavlje 1).

Rezistencija na glikopeptide nije uočena u *E. faecalis*, a u *E. faecium* je uočen izrazit skok stope rezistencije (26%) s ozirom na dosadašnje godine. To je, nažalost, trend koji se uočava i kod ukupnih izolata (poglavlje 1). Stope visoke rezistencije na aminoglikozide su i dalje visoke u obje vrste enterokoka.

I dalje se nastavlja rast rezistencije *E. coli* na 3. generaciju cefalosporina, što je pretežno uzrokovano proizvodnjom beta-laktamaza proširenog spektra (engl. „extended spectrum beta-lactamases“, ESBL). Rezistencija na kinolone pokazuje značajan skok i u 2015.g. dosiže čak 25%. Udio *K. pneumoniae* izolata rezistentnih na 3. generaciju cefalosporina (47%) se nije bitno mijenjao, no zabrinjava porast rezistencije na karbapeneme koja sada već pokazuje stopu od 3%.

Stope rezistencije detaljno su prikazane su u tablici 2.

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*. In 2005 *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* and in 2013 *Acinetobacter* spp. were added in resistance surveillance. 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 questionable. 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. Participation in the European surveillance network offers many advantages such as a possibility of comparing data with other 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 2015 a larger 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*, *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 2015 we have collected 126 isolates of *S. pneumoniae*, 1062 isolates of *E. coli*, 395 isolates of *K. pneumoniae*, 516 isolates of *S. aureus*, 308 enterococcal isolates (157 *E. faecalis* and 69 *E. faecium* isolates), 267 isolates of *P. aeruginosa* and 203 isolates of *Acinetobacter* spp. (Table 1).

After a slight decrease in carbapenem resistance of *P. aeruginosa* seen in 2012 (21%), we are noticing an increasing trend in resistance, with carbapenem resistance rates reaching 37%. Carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp. remains extremely high (89%).

In 2015 significantly lower penicillin (20%) and macrolid (19%) non-susceptibility rates were recorded in invasive pneumococcal isolates.

The rate of MRSA isolates (25%) is somewhat higher than in 2014 (21%), but is still under the values recorded before 2010 (>30%). This matches the MRSA rates observed in mass surveillance (Chapter 1.).

Glycopeptide resistance was not observed in *E. faecalis*, but glycopeptide resistance in *E. faecium* reached extremely high rate (26%). Unfortunately, we have observed the same trend in mass surveillance, too (Chapter 1). The rates of high level aminoglycoside resistance are still high in both species.

Resistance to 3rd generation cephalosporins in *E.coli* is continuously rising, mostly due to the production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL). Quinolone resistance in *E.coli* has significantly increased and has reached as high as 25% in 2015. Resistance to 3rd generation cephalosporins in *K. pneumoniae* remains stable (47%), but we are concerned with ever increasing numbers of carbapenem resistant *K. pneumoniae* isolates which has led to the carbapenem resistance rate of 3%.

Resistance rates are in detail shown in Table 2.

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

Proportion of resistant isoaltes by laboratory centre is shown in Figures 1- 8.

Tablica - Table 1

Broj laboratorija i izolata prijavljenih u razdoblju od 2001.-2015.

Number of laboratories and number of isolates reported for the period 2001-2015

Godina	S. pneumoniae		S. aureus		E.coli		Enterococcus spp.		K.pneumoniae		P. aeruginosa		Acinetobacter 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
2015	15	126	16	516	18	1062	16	308	17	395	17	267	17	203

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	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	2015 %
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin R	1	1	1	4	6	7	1	1	4	1	1
	Penicillin I+R	17	18	18	17	19	21	18	23	27	26	20
	Macrolides I+R	17	16	8	14	8	29	24	28	34	28	19
<i>S. aureus</i>	Oxacillin/Met R	37	36	38	35	37	27	27	22	24	21	25
<i>E. coli</i>	Aminopenicillins R	46	51	51	53	55	55	55	52	54	54	56
	Aminoglycosides R	5	6	6	6	8	6	7	7	7	10	12
	Fluoroquinolones R	9	15	13	15	16	17	20	17	21	20	25
	3. gen Cef R	1	1	3	4	5	8	7	8	9	11	13
	ESBL							9	7	9	11	13
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	6	3	2	5		5	1	5	9	6	4
	HL Aminoglycosides R	31	37	37	46	36	37	33	39	35	33	35
	Glycopeptides R	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	0	0
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	82	69	78	79		82	98	98	90	94	97
	HL Aminoglycosides R	62	59	59	65	68	60	66	61	55	64	53
	Glycopeptides R	6	3	2	6	11	12	2	0	7	10	26
<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides R	38	33	38	51	47	49	43	45	51	48	40
	Fluoroquinolones R	18	23	34	44	51	48	43	43	45	46	50
	3. gen Cef R	46	34	40	54	53	56	50	44	50	48	46
	ESBL							51	52	50	48	47
	Carbapenems I+R							<1	<1	1	2	3
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin R	25	38	30	34		23					
	Piperacillin/Tazobactam R						16	23	18	23	32	25
	Ceftazidime R	6	11	14	13	11	12	17	14	20	28	20
	Carbapenems R	24	25	26	30	31	26	30	21	25	35	37
	Aminoglycosides R	35	47	40	39	37	26	34	26	24	37	34
	Fluoroquinolones R	34	35	30	33	29	27	34	24	23	28	37
<i>A. baumannii</i>	Carbapenems R									91	88	89

Tablica - Table 3

Prikaz Gram pozitivnih invazivnih izolata u 2015.g. prema demografskim podacima pacijenata

Selected details on Gram positive invasive isolates from the reporting period 2015

	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>Enterococcus</i> spp.	
	n=126		n=513		n=308	
	% tot	% PNPS	% tot	% MRSA	% tot	% VRE
UZORAK / SAMPLE						
Krv / Blood	93	19	99	25	99	8
Likvor / CSF	7	33	1	50	1	100
SPOL / GENDER						
M	56	17	65	24	59	7
Ž / F	41	19	32	27	38	11
Nepoznato / Unknown	3	100	3	46	3	11
DOB / AGE						
0-4	17	15	4	5	7	0
5-19	9	18	4	6	<1	0
20-64	41	15	42	23	38	12
>65	33	27	50	29	54	7
Nepoznato / Unknown	0	0	1	0	<1	33
ODJEL / DEPARTMENT						
Intenzivna / ICU	11	8	14	29	17	9
Interna / Medical	73	30	9	52	57	11
Kirurgija / Surgery	<1	0	61	18	10	6
Ostalo/ Other	17	27	15	27	13	0

PNPS=Penicillin Non-Susceptible *S. pneumoniae* MRSA=Methicillin Resistant *S. aureus* VRE=Vancomycin Resistant Enterococcus

Tablica - Table 4

Prikaz Gram negativnih invazivnih izolata u 2015.g. prema demografskim podacima pacijenata

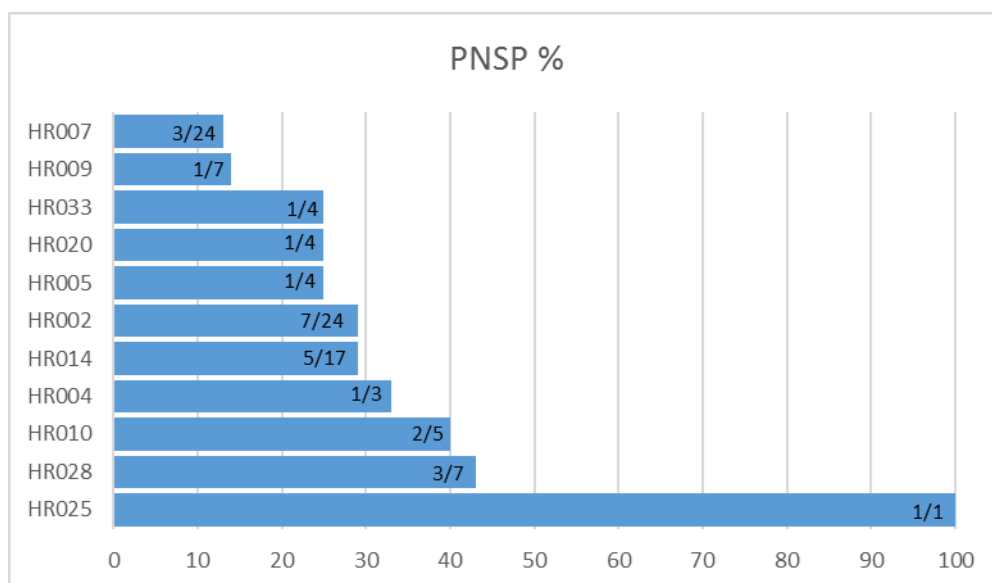
Selected details on Gram negative invasive isolates from the reporting period 2015

	<i>E. coli</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	n=1062			n=230		n=395		n=267	
	% tot	% FREC	% CREC	% tot	% CRA	% tot	% CRKP	% tot	% CRPA
UZORAK / SAMPLE									
Krv / Blood	99	24	11	98	89	100	45	99	38
Likvor / CSF	<1	17	33	2	100	0	0	<1	100
SPOL / GENDER									
M	42	30	13	65	86	58	48	60	38
Ž / F	55	19	9	32	94	39	33	35	39
Nepoznato / Unknown	3	38	9	3	100	37	58	5	31
DOB / AGE									
0-4	5	7	11	4	38	8	59	4	0
5-19	<1	33	11	2	100	2	33	3	71
20-64	28	26	10	46	94	40	47	45	46
>65	65	25	12	48	89	50	39	48	31
Nepoznato / Unknown	1	0	0	2	0	2	0	3	0
ODJEL / DEPARTMENT									
Intenzivna / ICU	3	54	32	35	87	18	69	13	44
Interna / Medical	53	34	15	38	91	52	34	54	32
Kirurgija / Surgery	4	64	24	11	91	14	44	18	36
Ostalo / Other	8	29	14	8	73	26	58	22	23

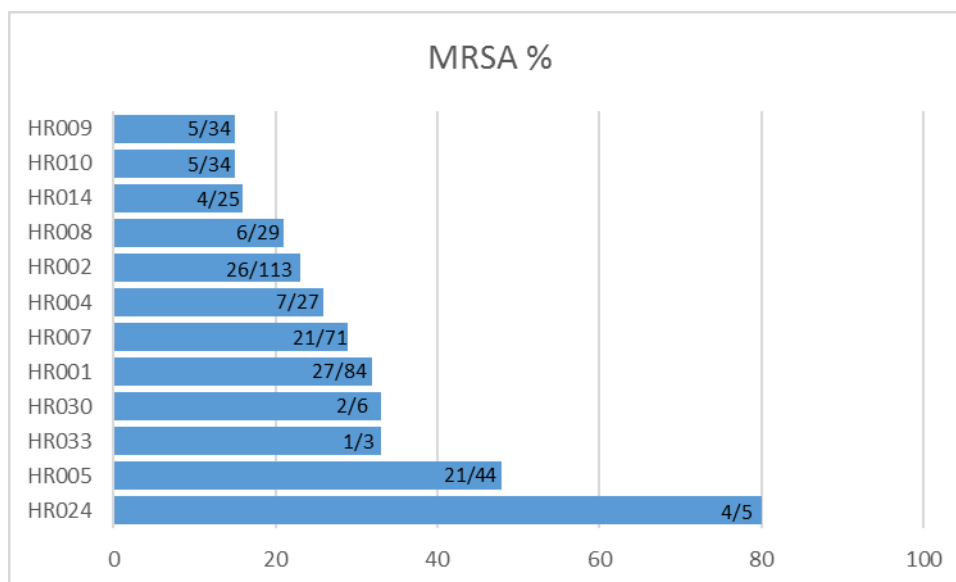
FREC=Fluoroquinolone Resistant *E. coli* CREC=3rd gen. Cephalosporine Resistant *E. coli* CRKP=3rd gen. Cephalosporine Resistant *K. pneumoniae*
 CRPA=Carbapenem Resistant *P. aeruginosa* CRA=Carbapenem Resistant *Acinetobacter* spp.

Slika - Figure 1

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

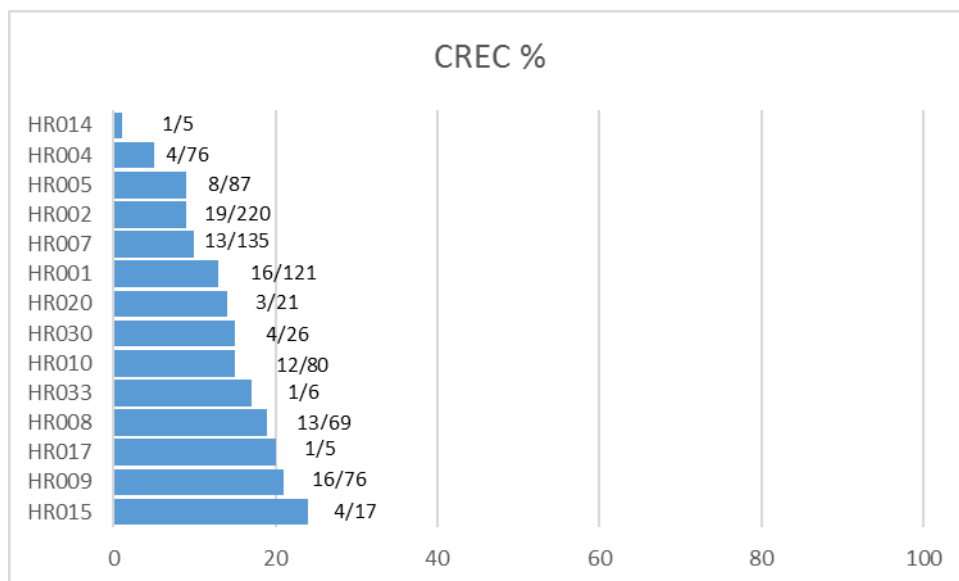
**Slika - Figure 2**

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

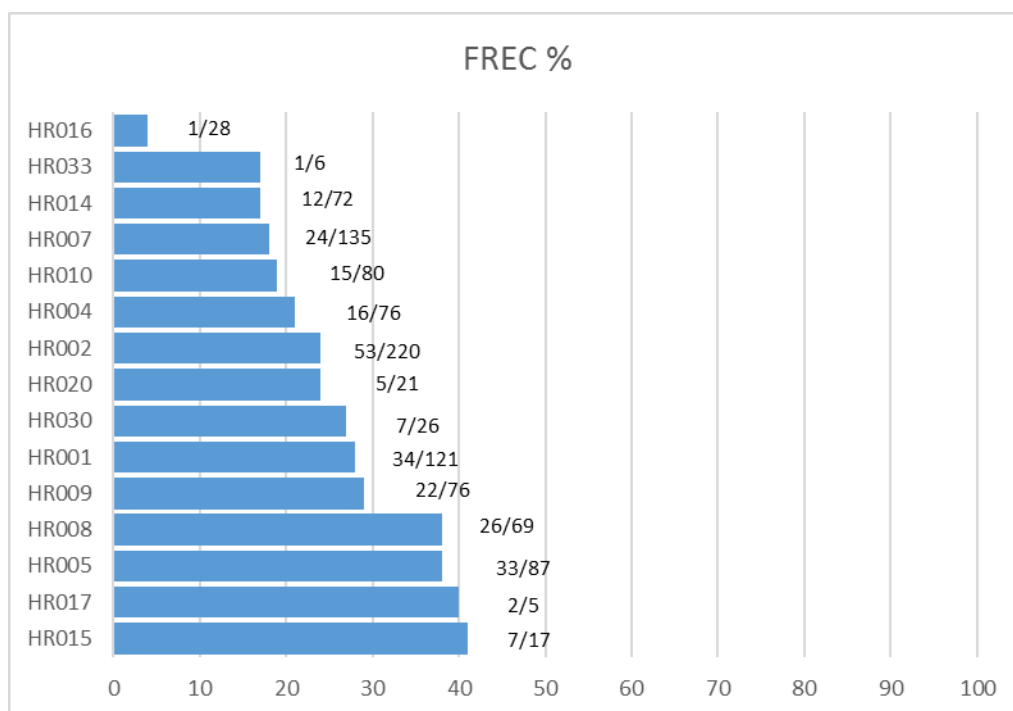


Slika - Figure 3

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

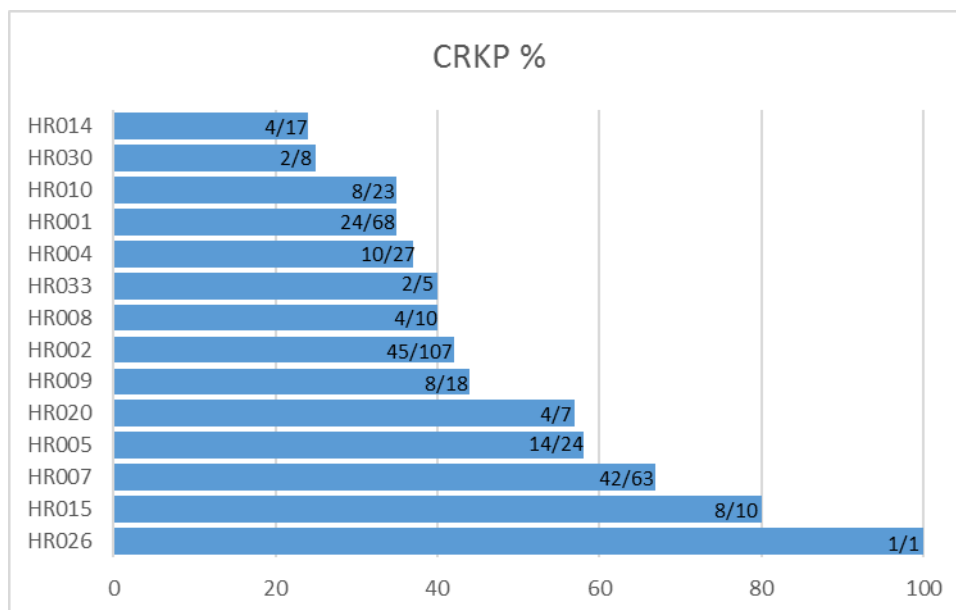
**Slika - Figure 4**

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

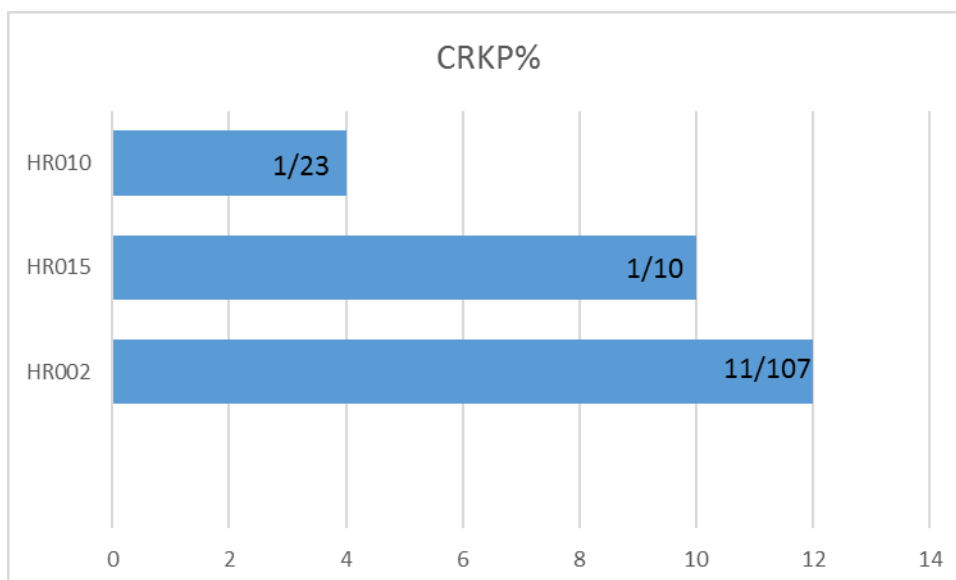


Slika - Figure 5

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

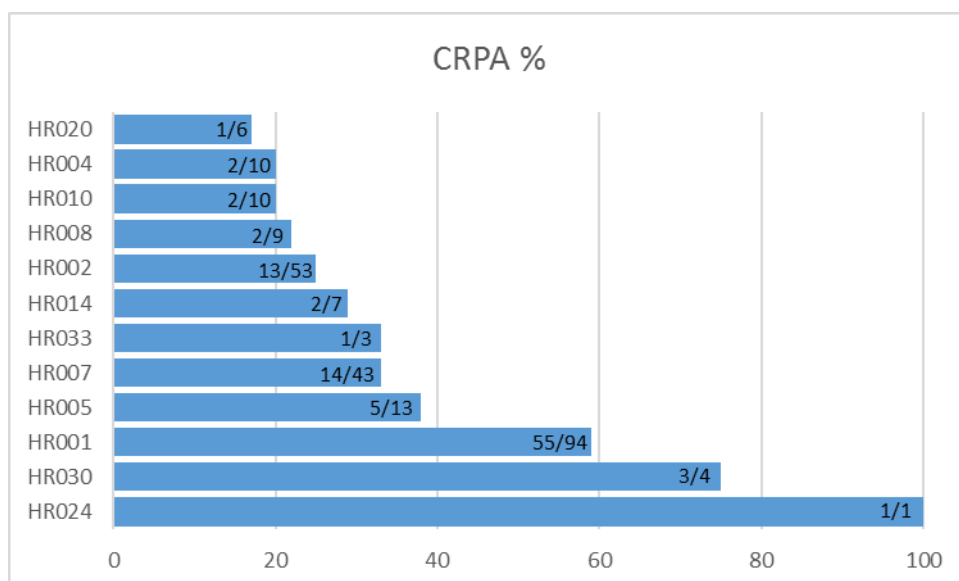
**Slika - Figure 6**

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



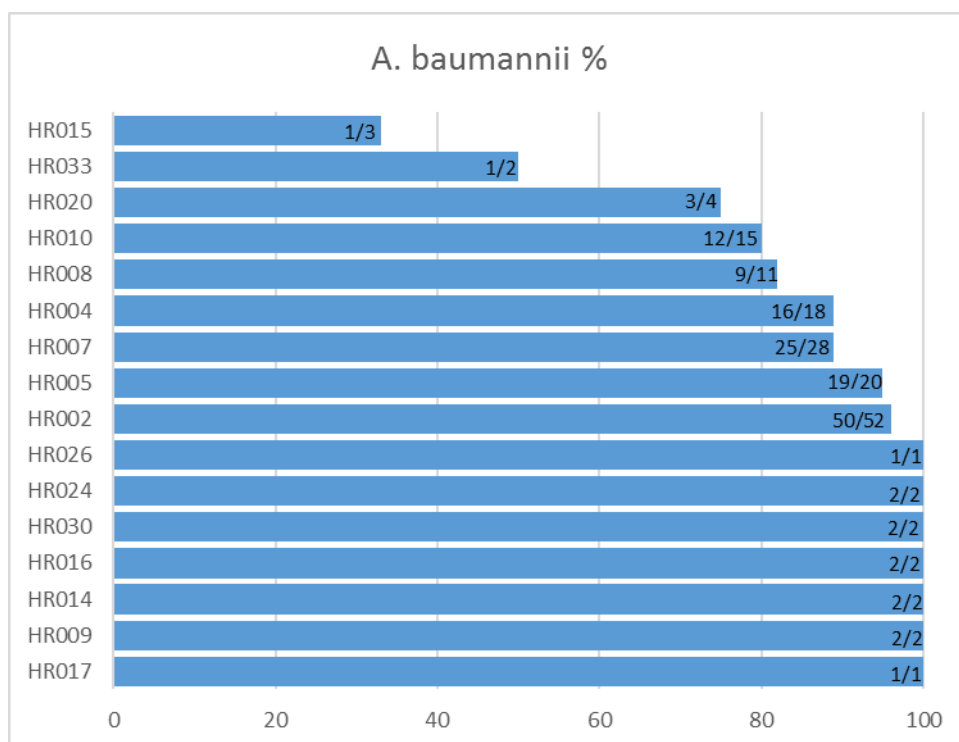
Slika - Figure 7

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 baumannii* po laboratorijima
Proportion (%) of carbapenem resistant Acinetobacter baumannii by laboratory



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 zdravstva 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

Hrvatska je uključena u praćenje potrošnje antibiotika u okviru European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC-a) od 2001. godine. U praćenju potrošnje koristi se standardizirana metodologija, što znači da se podaci o potrošnji antibiotika (skupina J01) prikupljaju u broju paketića/ampula na petoj razini anatomske-terapijsko-kemijske klasifikacije (ATK), a objavljuju se na četvrtoj i trećoj razini, odvojeno za bolnice i izvanbolničku potrošnju. Kao denominator se koristi broj stanovnika prema aktualnom popisu stanovništva (Popis stanovništva 2011. godine). Potrošnja se izražava u definiranim dnevnim dozama/1000 stanovnika/dan (DDD/TID). Od 2011.g. ESAC projekt je prerastao u kontinuirani program ESAC-Net Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC). Podaci o broju potrošenih paketića/ampula se upisuju u tablicu prema predlošku ESAC-Net u okviru cjelovite ECDC mreže za praćenje The European Surveillance System (TESSy).

Ambulantna potrošnja u Hrvatskoj se, od 2012. godine, prati iz dva izvora podataka (veledrogerije i Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, HZZO). Podaci dobiveni iz HZZO-a smatraju se službenim podacima, jer se temelje na izdanim receptima. U tablici 1 prikazani su podaci o ambulantnoj potrošnji antibiotika prema podacima dobivenim od HZZO-a. Uočava se porast potrošnje antibiotika u usporedbi s prethodnim godinama. Radi se o povećanju od 0,44 DDD/TID u odnosu na prošlu godinu, najviše zbog povećane potrošnje klase penicilina (J01C) i to širokog spektra, ampicilin/amoksicilin (J01CA), te kombinacije amoksicilina s beta laktamskim inhibitorima (J01CR) (tablica 4). Porasla je i potrošnja skupine makrolid-linkozamid (J01F) i nitrofurantoina (J01XE) (tablica 4). Uočeni trendovi porasta potrošnje navedenih klasa antibiotika samo su nastavak trenda porasta potrošnje istih klasa antibiotika uočene u prethodnim godinama.

U tablici 3 i slici 1 uočava se razlika u izvanbolničkoj potrošnji antibiotika ovisno o izvoru podatka. Prema podacima dobivenim iz veledrogerija potrošnja je viša za 1,18 DDD/TID. Razlika se uočava u svim klasama, osim kod klase aminoglikozida (J01G), a najveća je u klasi penicilina (J01C), kod koje razlika iznosi 0,6 DDD/TID (tablica 4 i slika 2). Nažalost, ta razlika odražava samo povećanu potrošnju širokospektralnih penicilina, ali ne i uskosppektralnih (J01CE), koji i dalje bilježe pad u potrošnji. Razlozi te razlike u potrošnji mogu biti kupovanje antibiotika na privatni recept, te direktno naručivanje antibiotika putem veledrogerija za potrebe ambulanti primarne zdravstvene zaštite.

Ambulantna potrošnja u Hrvatskoj čini 92% od ukupne potrošnje antibiotika i pokazuje trend porasta u zadnje tri godine (21,10 DDD/TID; 21,40 DDD/TID; 21,84 DDD/TID).

Hrvatska troši mnogo više antibiotika u usporedbi s mnogim drugim europskim zemljama, čija je potrošnja daleko niža od 21,84 DDD/TID. Jedan od razloga je prekomjerna i nepotrebna upotreba antibiotika za liječenje virusnih infekcija dišnog sustava, što se ogleda u velikom povećanju potrošnje antibiotika u zimskim mjesecima. Samo ustrajan rad na podizanju svjesnosti javnosti o pravilnoj upotrebi antibiotika, ali i svih koji propisuju i izdaju antibiotike može utjecati na smanjenje potrošnje i njihove pravilne uporabe. S edukacijom treba započeti vrlo rano, od vrtićkog uzrasta, kroz cijelo školovanje, posebice kod studenata medicine, kod kojih se edukacija mora nastaviti kontinuirano kroz čitav radni vijek.

Outpatient Antibiotic Consumption

Surveillance of antibiotic consumption in Croatia started in 2001 within the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) project. Data on antibiotic consumption (J01) are collected in a standardized way meaning that consumption data are collected at the fifth level of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and are published on the fourth and third level, separately for hospital and outpatient consumption. The Census of 2011 is used as a denominator. Antibiotic consumption is expressed in defined daily doses per 1,000 inhabitants per day (DDD/TID). Since 2011 ESAC project evolved into a continuous ESAC-Net program of the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Numbers of packages spent are entered into the ESAC-Net template of The European Surveillance System (TESSy).

Since 2012, data for outpatient consumption are collected from two sources (wholesales and the Croatian Health Insurance Fund-CHIF). CHIF data are based on prescriptions and are considered as official national data. Table 1 shows the data for outpatient consumption, according to the data obtained from the CHIF. There is an overall increase in consumption. Compared to the previous year an increase of 0.44 DDD/TID was recorded mostly due to the increase in penicillins (J01C), especially broad-spectrum penicillins (J01CA) and penicillins with inhibitors (J01CR) consumption (Table 4). An increase in the consumption of macrolide-lincosamides (J01F) and nitrofurantoin (J01XE) was also recorded (Table 4). This year's increase in consumption unfortunately confirmed an increasing trend in antibiotic consumption of these antibiotic classes recorded in past few years.

Table 3 and Figure 1 show differences in antibiotic consumption depending on the source of the data. According to the data obtained from wholesales, the consumption is higher (1.18 DDD/TID difference). The difference is evident for each class of antibiotics, except for aminoglycosides (J01G). The biggest difference is observed in the penicillin class (J01C), where the difference is 0.6 DDD/TID (Table 4 and Figure 2). This indicator is unfavourable, because it points to the increased consumption of broad-spectrum penicillins and decreased consumption of the narrow spectrum penicillins. The reason for difference in registered consumption might be due to the antibiotic purchase with private prescriptions, and direct ordering of antibiotics from wholesale pharmacies for primary health care.

The outpatient antibiotic consumption in Croatia makes up 92 % of the total antibiotic consumption, and is continuously increasing in the last three years (21.10 DDD/TID; 21.40 DDD/TID; 21.84 DDD/TID).

Compared to the other European countries outpatient antibiotic consumption is very high in Croatia. This is mostly due to the unnecessary use of antibiotics for treatment of viral respiratory tract infections which is reflected in much higher antibiotic consumption rates in a winter period. Much desired decrease and rationalization in antibiotic consumption can only be achieved through continuous education of general public and all those who prescribe or distribute antibiotics. Education should start early in life, from kindergarten throughout entire school education. For medical students education must be carried out continuously throughout their professional career.

Tablica - Table 1

Izvanbolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)

Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014*	2015*
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	2,01	1,74	1,81	1,73	1,57	1,46	1,39	1,35	1,19	1,12	1,14
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	5,07	4,30	4,31	3,86	3,60	3,09	2,84	2,96	3,00	3,05	3,47
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	1,42	1,41	1,34	1,24	1,07	0,91	0,88	0,85	0,79	0,72	0,46
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,05	0,05	0,05	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
JO1CR	Kombinacije s beta-laktamaza inhibitorima Combinations with inhibitors	5,21	4,43	5,26	5,61	5,06	5,55	5,93	7,91	7,50	7,80	7,96
JO1DB	Cefalosporini I gen. cephalosporins	1,85	1,66	1,88	1,56	1,21	1,05	0,84	0,82	0,77	0,72	0,66
JO1DC	Cefalosporini II gen. cephalosporins	1,29	1,15	1,02	1,55	1,59	1,50	1,19	1,80	1,77	1,85	1,85
JO1DD	Cefalosporini III gen. cephalosporins	0,42	0,42	0,56	0,55	0,61	0,59	0,53	0,57	0,45	0,24	0,23
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	1,57	1,35	1,4	1,17	0,98	0,87	0,73	0,72	0,67	0,66	0,63
JO1F	Macrolides, lincosamides	2,82	2,73	3,40	3,24	3,24	3,19	2,89	3,03	2,80	2,91	3,10
JO1G	Aminoglikozidi Aminoglycosides	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,05	0,01
JO1MA	Fluorokinoloni Fluoroquinolones	1,57	1,56	1,41	1,41	1,33	1,31	1,32	1,55	1,47	1,50	1,50
JO1XE	Nitrofurantoin			0,47	0,63	0,68	0,69	0,60	0,72	0,72	0,79	0,83
UKUPNO TOTAL		23,29	20,81	22,92	22,60	20,95	20,22	19,16	21,72	21,10	21,40	21,84

* Izvor podataka Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje / source 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	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*	2013*	2014*	2015*
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,07	0,06	0,05	0,04	0,04
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	0,15	0,12	0,09	0,08	0,05	0,04	0,06	0,06	0,09	0,04	0,05
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	0,14	0,12	0,10	0,06	0,01	0,01	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,03	0,03	0,04	0,02	0,00	0,00	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03
JO1CR	Kombinacije s beta- laktamaza inhibitorima Combinations with inhibitors	0,36	0,27	0,22	0,25	0,23	0,22	0,51	0,52	0,45	0,48	0,49
JO1DB	Cefalosporini I gen. cephalosporins	0,11	0,10	0,11	0,09	0,10	0,09	0,11	0,10	0,08	0,09	0,10
JO1DC	Cefalosporini II gen. cephalosporins	0,25	0,22	0,22	0,19	0,15	0,21	0,23	0,23	0,21	0,20	0,20
JO1DD	Cefalosporini III + IV gen. cephalosporins	0,12	0,11	0,13	0,14	0,16	0,16	0,16	0,15	0,16	0,19	0,20
JO1DH	Carbapenems	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04	0,04	0,07	0,07	0,06	0,07	0,08
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,06	0,04	0,05	0,04
JO1F	Macrolides, lincosamides	0,12	0,10	0,11	0,11	0,12	0,11	0,15	0,16	0,15	0,14	0,15
JO1G	Aminoglikozidi Aminoglycosides	0,11	0,10	0,09	0,10	0,10	0,09	0,12	0,11	0,10	0,11	0,10
JO1MA	Fluorokinoloni Fluoroquinolones	0,18	0,17	0,19	0,19	0,21	0,21	0,23	0,22	0,22	0,23	0,24
JO1XA	Glycopeptides	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04
JO1XD	Metronidazole	0,06	0,05	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,08	0,09	0,10
JO1XE	Nitrofurantoin			0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01
UKUPNO TOTAL		1,84	1,57	1,57	1,49	1,40	1,39	1,96	1,98	1,80	1,87	1,91

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

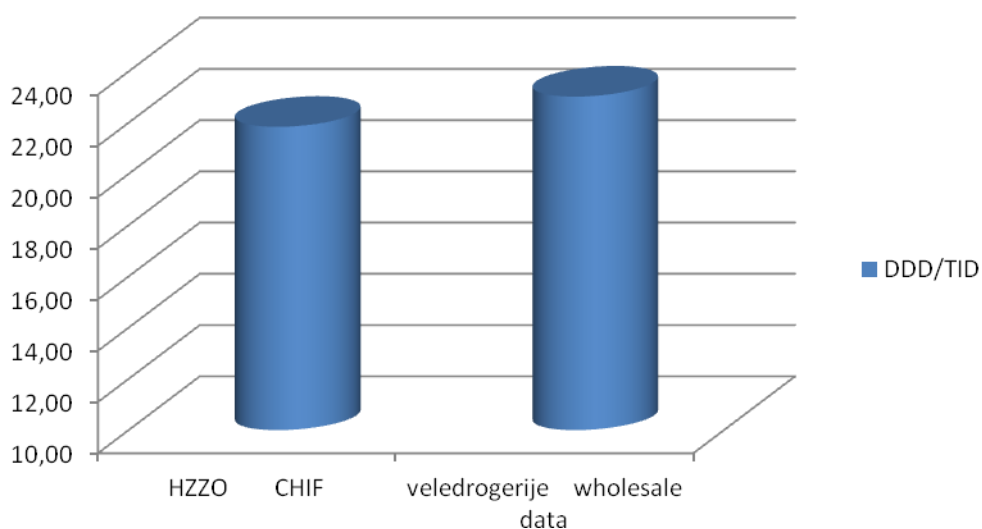
Tablica - Table 3

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

	HZZO CHIF	veletrgojstva wholesales data
DDD	34164306,4	35499538,5
DDD/TID	21,84	23,02

Slika - Figure 1

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

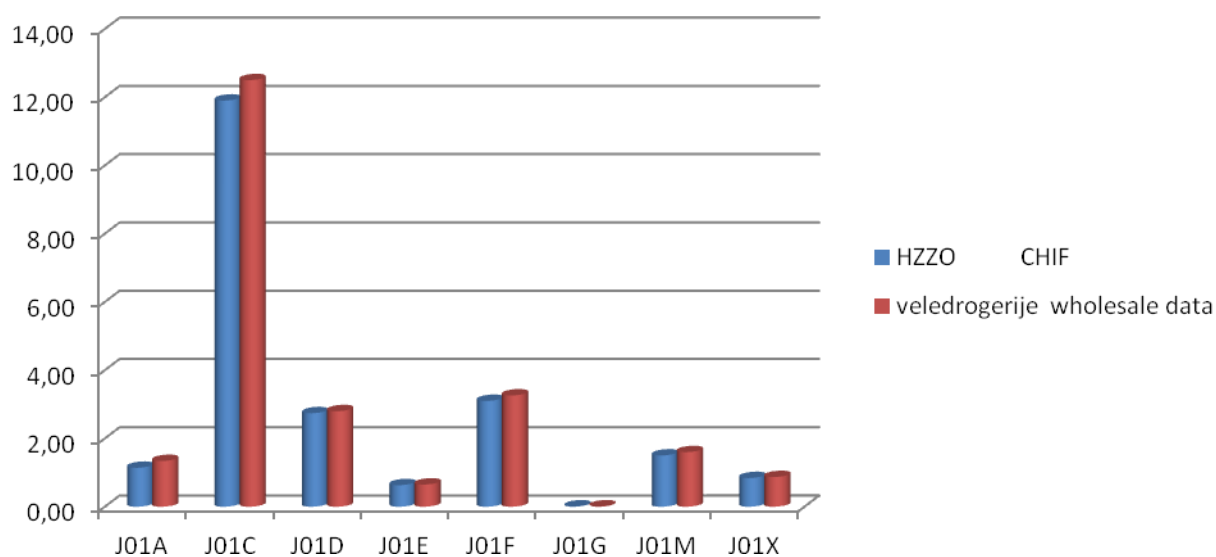
**Tablica - Table 4**

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) po klasama, usporedba podataka HZZO i veletrgojstva
 Ambulant antibiotic consumption (DDD/TID) by class, comparison between CHIF data and wholesales data

DDD/TID	HZZO CHIF	veletrgojstva wholesales data
J01A	1,14	1,34
J01C	11,90	12,50
J01D	2,74	2,80
J01E	0,63	0,65
J01F	3,10	3,26
J01G	0,01	0,01
J01M	1,50	1,60
J01X	0,84	0,87

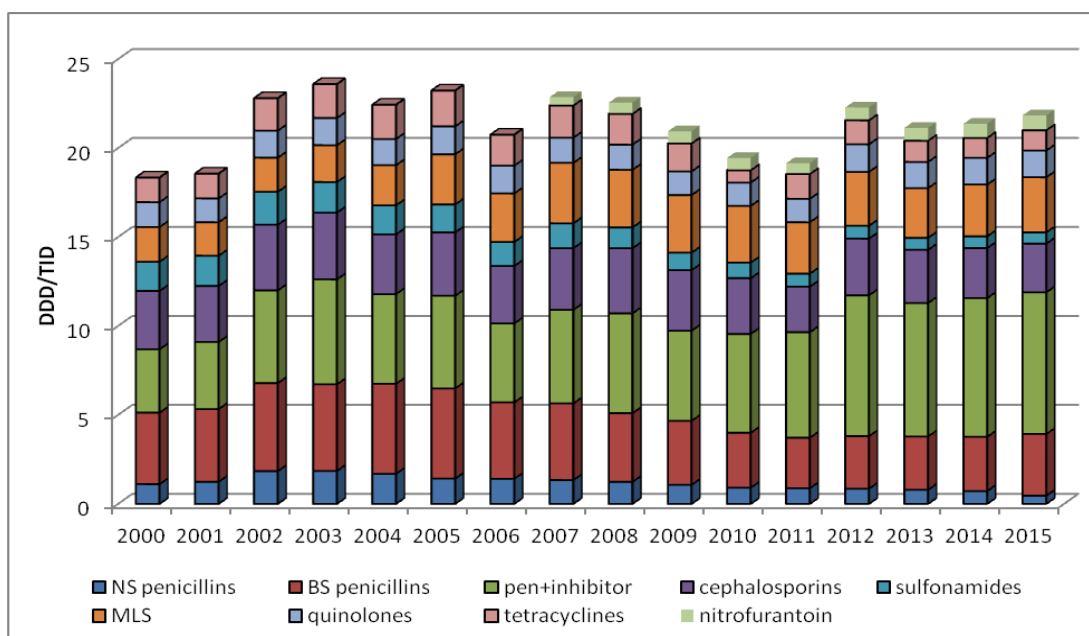
Slika - Figure 2

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



Slika - Figure 3

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) u Hrvatskoj, 2000 – 2015.
Ambulant antibiotic consumption (DDD/TID) in Croatia, 2000 - 2015



Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama

Bolnička potrošnja antibiotika u Hrvatskoj prati se od 2001. godine odvojeno od ambulantne potrošnje. Do 2009. godine za izračunavanje bolničke potrošnje koriste se samo podaci dobiveni od veledrogerija, a nakon toga podaci se paralelno prikupljaju iz dva izvora (veledrogerije, bolničke ljekarne). Od 2010. godine sve bolničke ljekarne u Hrvatskoj dostavljaju podatke o potrošnji, uz formular s administrativnim podacima o broju bolničkih dana i broju primitaka, što omogućuje detaljniju analizu potrošnje antibiotika za svaku bolnicu, i izražavanje potrošnje kao broja definiranih dnevnih doza na 100 bolničkih dana (DDD/100 BOD).

Podaci o potrošenim paketićima/ampulama antibiotika unose se u Excel tablicu, koja je ažurirana s podacima na našem tržištu, u skladu s ESAC-Net. Podaci o potrošnji antibiotika prikupljaju se za čitavu bolnicu i odvojeno za JIL-ove. U praćenje bolničke potrošnje antibiotika od 2011. godine uključena je i dnevna bolnica, tako da se prikupljaju i podaci za dnevnu bolnicu (broj terapijskih dana), što omogućuje objektivniju analizu 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.

U tablici 5 prikazani su podaci o bolničkoj potrošnji antibiotika prikupljeni iz dva izvora (veledrogerije, bolničke ljekarne). Usporednim praćenjem potrošnje antibiotika iz dva izvora (bolničke ljekarne, veledrogerije) uočava se razlika u ukupnoj potrošnji (tablica 5, slika 4). U 2015. godini ta razlika je minimalna (0,1 DDD/TID), te je po prvi puta zabilježena veća potrošnja prema podacima iz veledrogerija.

U 2016. godini podatke o bolničkoj potrošnji u 2015.g. sve su bolnice poslale elektronskim putem na adresu iskra.antibiotici@gmail.com, a nakon njihove obrade, svaka bolnica je dobila podatke na provjeru.

Bolnička potrošnja antibiotika u 2015. godini iznosi 1,91 DDD/TID (tablica 2), što je za 0,04 DDD/TID više od prethodne godine. Ako se izračunava bolnička potrošnja antibiotika na način da se kao denominator koriste bolničkoopskrbni dani (BOD), tada je potrošnja u 2015. godini veća za 0,67 DDD/100 BOD u odnosu na prethodnu godinu. (tablica 6, slika 5). Porast potrošnje se bilježi za klasu penicilna (J01C), klasu cefalosporina (J01D), klasu makrolid/linkozamid (J01F), klasu kinolona (J01M) i klasu ostali (J01X). Tri klase bilježe pad potrošnje: klasa tetraciklina (J01A), klasa sulfonamida i trimetoprim (J01E) i klasa aminoglikozida (J01G), koja bilježi najnižu potrošnju do sada (tablica 7; slika 6). Potrošnja klase penicilina i klase cefalosporina zajedno čini preko 50% ukupne bolničke potrošnje antibiotika. Potrošnja te dvije klase je ujednačena, osobito u posljednje dvije godine. Potrošnja uskospaktralnih penicilina iz godine u godinu pada, dok upotreba penicilina širokog spektra raste. Druga i treća generacija cefalosporina najzastupljenije su u potrošnji te klase antibiotika. Uočava se trend porasta potrošnje karbapenema. Skupina kinolona (J01M) je treća najzastupljenija klasa antibiotika koja u bolničkoj potrošnji pokazuje trend porasta unazad 4 godine. Uočljiv je porast potrošnje skupine ostali antibiotici (J01 X), u kojoj su zastupljeni glikopeptidi, imidazoli i polimiksin. (tablica 7, slika 6).

Podatke o potrošnji antibiotika dostavilo je 13 **kliničkih ustanova** (tablica 8). Raspon potrošnje se kretao od 25,2 do 144,7 DDD/100 BOD, što ovisi o profilu kliničke ustanove.

Najniža i najviša potrošnja nadmašuju prošlogodišnje vrijednosti istih ustanova. Kod 9 kliničkih ustanova (K 01, K 02, K 03, K 04, K 05, K 06, K 11, K 14, K 15) uočava se porast potrošnje. Kliničke ustanove K 01, K 02 i K 05 značajno su povećale potrošnju antibiotika kako slijedi (za 11,6; 19,3; 11,2 DDD/100 BOD). Povećanje potrošnje u ostalim kliničkim ustanovama je manje od 10 DDD/100BOD. Svega četiri kliničke ustanove bilježe pad potrošnje (K 07; K 08; K 09; K 13). Na slici 7 se dobro uočavaju trendovi u potrošnji antibiotika za svaku kliničku ustanovu.

Potrošnja antibiotika u najhomogenijoj skupini koju čine 21 **opća bolnica** kreće se od 39,5 do 85,4 DDD/100 BOD, što odražava velike razlike u propisivanju antibiotika u ovoj skupini bolnica (tablica 9). Samo jedna opća bolnica (O 07) potrošila je manje od 40,00 DDD/100 BOD. Za razliku od prošle godine, kada ih je bilo pet, samo jedna opća bolnica (O 14) potrošila je antibiotika u rasponu od 41 – 50 DDD/100 BOD (tablica 9). Najveći broj općih bolnica (10) antibiotike troši u rasponu od 51-60 DDD/100 BOD, a šest od 61-70 DDD/BOD. Jedna opća bolnica bilježi potrošnju između 71-80 DDD/100BOD, dok su dvije bolnice (O 09, O 20) potrošile više od 80 DDD/100 BOD, što je dvostruko više od bolnice s najnižom potrošnjom u ovoj skupini bolnica.

Od 21 opće bolnice u svega 4 se uočava pad potrošnje antibiotika (O 03, O 07, O 08, O 15). Čak 16 općih bolnica povećalo je potrošnju antibiotika u 2015. godini. Bolnica O 21 bilježi sličnu potrošnju kao i prethodne godine, te je 2015. zaustavila trend porasta potrošnje (slika 8).

Potrošnja antibiotika u **psihijatrijskim bolnicama** kreće se od 4,1 do 18,1 DDD/100 BOD (tablica 10). U 2015. godini u sedam psihijatrijskih bolnica uočava se porast potrošnje, dok je samo u bolnici P 01 u padu. U bolnici P 02 nema oscilacija u potrošnji antibiotika u zadnje tri 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 10 bolnica, koje su namijenjene liječenju (akutnom/kroničnom), dok je u drugoj skupini 14 ustanova namijenjeno rehabilitaciji. U prvoj skupini ustanova raspon potrošnje se kreće od 9,6 do 63,4 DDD/100 BOD. U drugoj skupini kretanje potrošnje antibiotika je od 0,4 do 13,3 DDD/100 BOD (tablica 11, slika 10).

Prikupljeni podaci o bolničkoj potrošnji antibiotika u 2015. godini pokazuju porast potrošnje. Uočavaju se velike razlike u potrošnji unutar pojedinih skupina bolnica. U skupini općih bolnica razlike u propisivanju su najuočljivije, jer se radi o bolnicama sličnih karakteristika. Sve to ukazuje na potrebu uvođenja rukovođenog propisivanja antibiotika u bolnice (“antibiotic stewardship”), kako bi se potrošnja propisivala u skladu sa stručnim preporukama te na taj način pridonijelo očuvanju učinkovitosti antibiotika s kojima raspolažemo.

Očigledno je da dosadašnje brojne mjere koje su se poduzele na različitim područjima, od edukacije djece i njihovih roditelja, cjelokupne javnosti putem javnozdravstvenih kampanja, sustavnog praćenja i izvještavanja o potrošnji antibiotika, uvedenih lista rezervnih antibiotika u bolnicama, edukacije liječnika u dodiplomskoj i poslijediplomskoj nastavi, a u bolnicama intenzivan i organiziran rad na bolničkoj higijeni nisu polučili željeni cilj u smislu smanjenja potrošnje antibiotika. Antibiotici su iznimno vrijedna skupina lijekova, na kojoj se temelje mnogi dosezi današnje, moderne medicine, ali o čemu ovisi i njezin napredak.

Antibiotic consumption in Croatian hospitals

Since 2001 antibiotic consumption in Croatian hospitals has been monitored separately from outpatient consumption. Until 2006 only wholesales data have been used for monitoring. Since 2010 all hospital pharmacies are delivering information about antibiotic consumption. To express the antibiotic consumption, it is necessary to obtain the administrative data on a separate form (number of bed days and number of admissions), and then data on consumption can be expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed days, what is more reliable indicator.

The data on antibiotics consumption has been 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. Data are adapted to the Croatian market. Data are collected separately for the whole hospital and Intensive Care Units. Since 2011 the surveillance of hospital antibiotic consumption also includes collecting data for the day hospitals (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 Census 2011 have been used as the denominator.

Hospital consumption data have been collected from two sources (wholesales, hospital pharmacies). Parallel monitoring of antibiotic consumption is shown in Table 5. The differences in total consumption were detected (Table 5, figure 4). In 2015, there is a very little difference in consumption between these sources (0,1 DDD/TID), and for the first time results from wholesale data are higher.

In 2016, most of the hospitals sent their data on hospital consumption electronically to iskra.antibiotici@gmail.com, and after processing, each hospital received the processed data to check.

The hospital antibiotic consumption in 2015 amounted to 1,91 DDD/TID (Table 2), which is 0,04 DDD more than in the previous year. The consumption is higher than previous year (0,67DDD/BD) if bed days are used as a denominator (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 three classes of antibiotics: tetracyclins (J01A), sulphonamides (J01E) and aminoglycosides (J01G). Consumption of aminoglycosides class is the lowest ever (Table 7, Figure 6).

The consumption of penicillins and cephalosporins makes over 50% of total hospital consumption, and in the last two years was almost equal. Consumption of broad-spectrum penicillins is increasing in accordance to narrow-spectrum in the last few years. The consumption of the first and the second generation of cephalosporins is the highest in this class of antibiotics. There was an increase in the consumption of carbapenems, quinolones (J01M), and other antibiotics (glycopeptides, imidazole and polymyxin) (Table 7, figure 6). The class of quinolones is the third most common class of antibiotic with increase in consumption in the last four years.

In 2015, 13 clinical institutions submitted data on antibiotic consumption (Table 8).

Their consumption ranged between 25,2 and 144,7 DDD/100 BD. The differences in the consumption reflect different hospital institution profiles. The lowest and the highest leap in consumption is higher than last year in the same hospitals.

In nine clinics (K 01, K 02, K 03, K 04, K 05, K 06, K 11, K 14, K 15) there has been an increase in antibiotic consumption. The greatest leap in the consumption growth was noted in three clinics (K 01; K 02; K 05). In others the increase is lower than 10 DDD/100 BD. Only four clinics (K 07; K 08; K 09 and K 13) have registered a decrease in antibiotic consumption compared to the previous year. 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 39,5 and 85,4 DDD/100 BD, which reflects quite different approaches to prescribing antibiotics in this most homogeneous group of hospitals (Table 9). Only in hospital 0 07 consumption is smaller than 40,00 DDD/100BD. In the last year there were five hospitals with consumption range between 41-50 DDD/100BD, and in 2015 only hospital O 14 is in this range (Table 9). The most number of general hospitals (10) have consumption between 51-60 DDD/100BD. Six hospitals have consumption between 61-70 DDD/BD. In one general hospital, antibiotic consumption is 71-80 DDD / 100 BD, while two hospitals (O 09, O 20) have consumption range 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 (O 03, O 07, O 08 and O 15). The negative trend of increasing consumption in 2015 can be seen in 16 general hospitals. Hospital O 21 has a positive trend of decreasing antibiotic consumption in 2015.

Antibiotic consumption in psychiatric hospitals ranges between 4,1 and 18,1 DDD / 100 BD (Table 10). In 2015, seven psychiatric hospitals registered an increase in antibiotic consumption, while only one hospital registered a decrease (P 01). Only in the P 02 hospital there have been no oscillations in relation to antibiotic consumption in the past three 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. In first group there are 10 hospitals which are intended for treatment (acute/chronic), while in other there are 14 institutions intended for rehabilitation.

The first group has the consumption range between 9,6 and 63,4 DDD / 100 BD. In the other group, the range is between 0,4 and 13,3 DDD/100BD (Table 11, Figure 10).

In 2015 there is an increase in hospital antibiotic consumption. Antibiotic consumption in different hospitals varies greatly depending of the type of hospital. The biggest difference is in the group of general hospitals. Only 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.

Antibiotic consumption surveillance, education of the entire public through public campaigns, education of doctors during their career and intensive work in hospitals, especially about hand hygiene and established reserve lists, unfortunately did not show the desired reduction of antibiotic. Antibiotics are extremely valuable group of drugs on which depends the future and the progress of medicine.

Tablica - Table 5

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

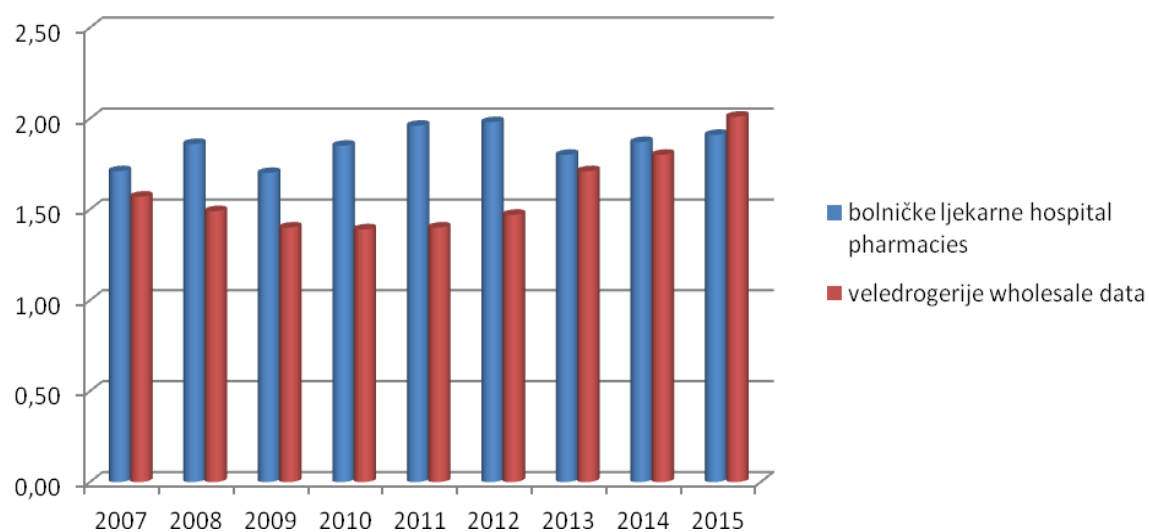
Hospital antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between hospital pharmacy data and wholesales data

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
2015	1,91	2,01

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)

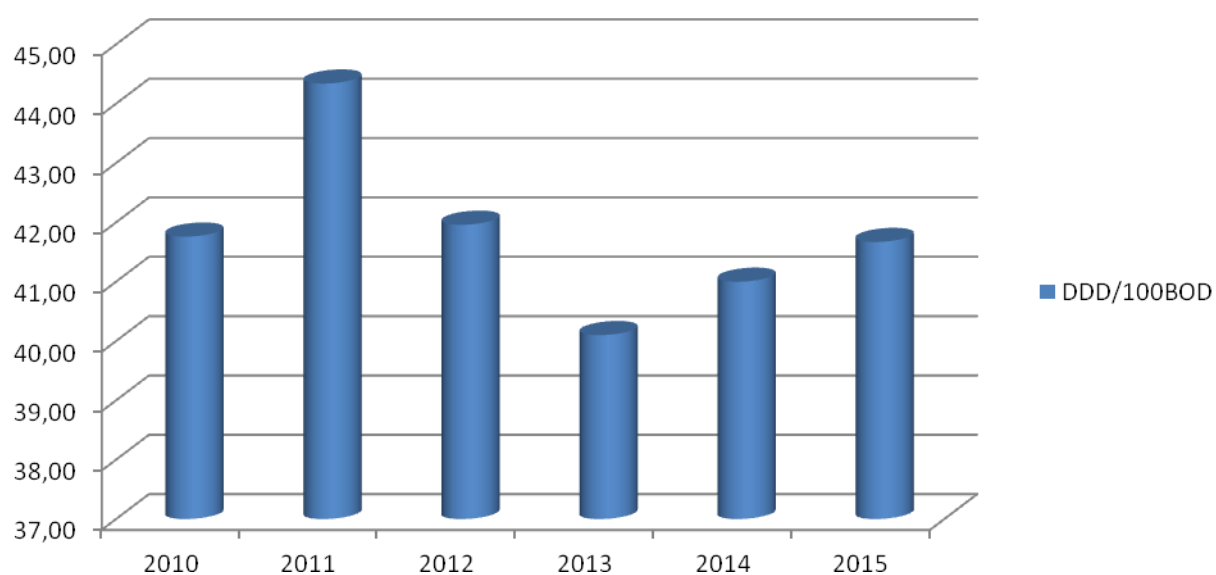
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)

godina year	DDD/100 BOD DDD/100 BD
2010	41,76
2011	44,34
2012	41,96
2013	40,10
2014	41,00
2015	41,67

Slika - Figure 5

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100BOD)

Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)



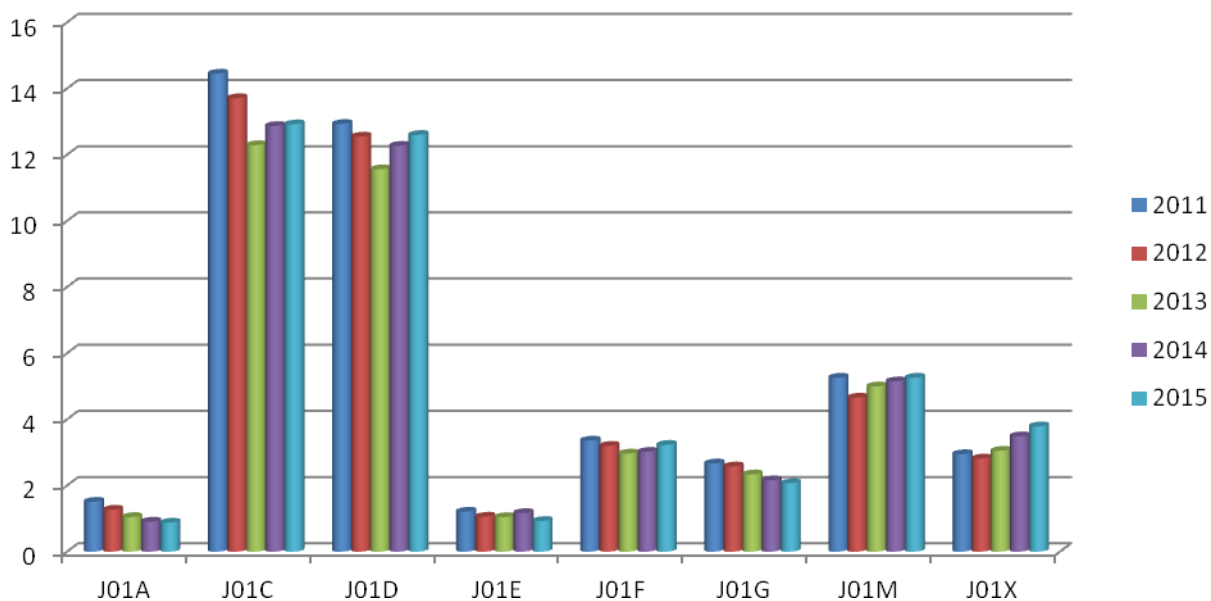
Tablica - Table 7

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	2015
J01A	1,12	1,51	1,27	1,05	0,91	0,88
J01C	13,16	14,45	13,71	12,29	12,87	12,92
J01D	12,13	12,93	12,55	11,56	12,27	12,6
J01E	1,16	1,21	1,06	1,05	1,17	0,93
J01F	3,26	3,36	3,2	2,97	3,02	3,23
J01G	2,65	2,67	2,58	2,34	2,16	2,07
J01M	5,62	5,26	4,66	5,00	5,15	5,26
J01X	2,66	2,95	2,82	3,05	3,49	3,79

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 2015.

Clinical institutions – antibiotic consumption in 2015

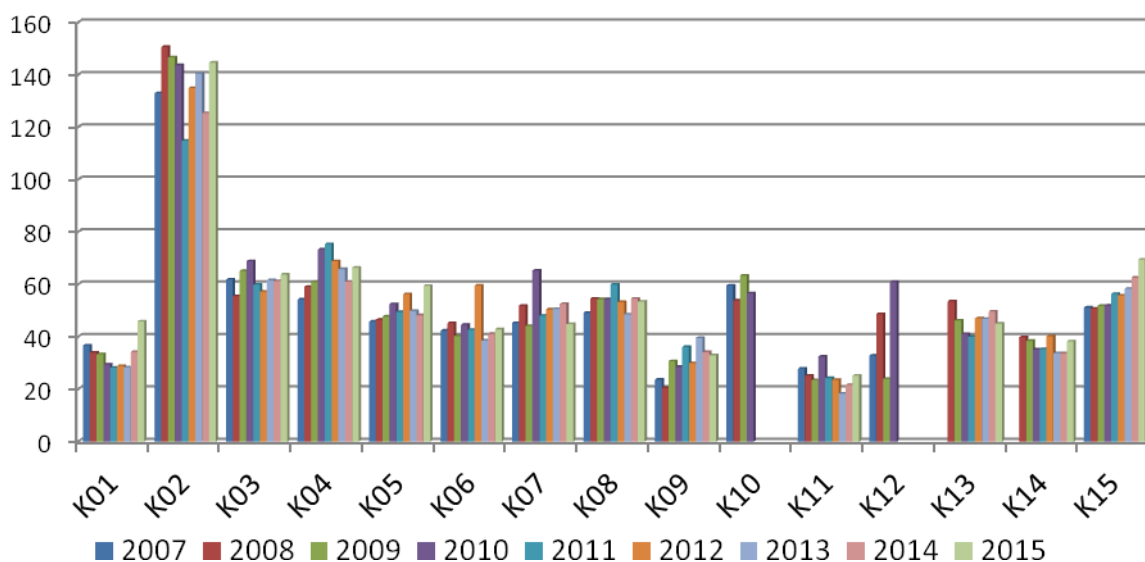
USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
K 01	45,9	0,2	9,9	19,0	1,4	5,5	5,2	0,5	4,2
K 02	144,7	3,0	57,6	42,7	2,7	13,8	2,8	9,0	13,0
K 03	63,8	0,3	23,8	15,3	2,0	4,0	2,2	9,2	7,1
K 04	66,4	1,1	23,9	16,1	1,9	4,8	2,0	9,3	7,3
K 05	59,5	1,6	18,3	14,8	1,0	3,9	4,0	10,1	5,8
K 06	42,9	0,6	6,8	19,0	1,1	2,8	3,5	4,0	5,1
K 07	44,9	0,6	9,9	14,3	1,2	3,8	2,1	6,8	5,9
K 08	53,5	1,9	13,4	17,4	1,4	2,5	1,9	8,9	6,0
K 09	33,0	0,0	8,3	14,8	0,6	1,7	1,5	4,9	1,1
K 10*									
K 11	25,2	1,6	5,7	12,6	0,3	0,9	0,8	0,3	3,0
K 12*									
K 13	45,1	0,0	16,2	10,7	5,0	4,8	2,8	9,0	4,6
K 14	38,3	0,2	11,6	16,7	0,8	3,1	2,1	1,0	2,7
K 15	69,5	0,8	25,1	17,1	0,0	5,7	2,5	12,2	6,2

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

Slika - Figure 7

Kliničke ustanove - potrošnja antibiotika 2007.-2015.

Clinical institutions - antibiotic consumption in 2007-2015



Tablica - Table 9

Opće bolnice - potrošnja antibiotika 2015.

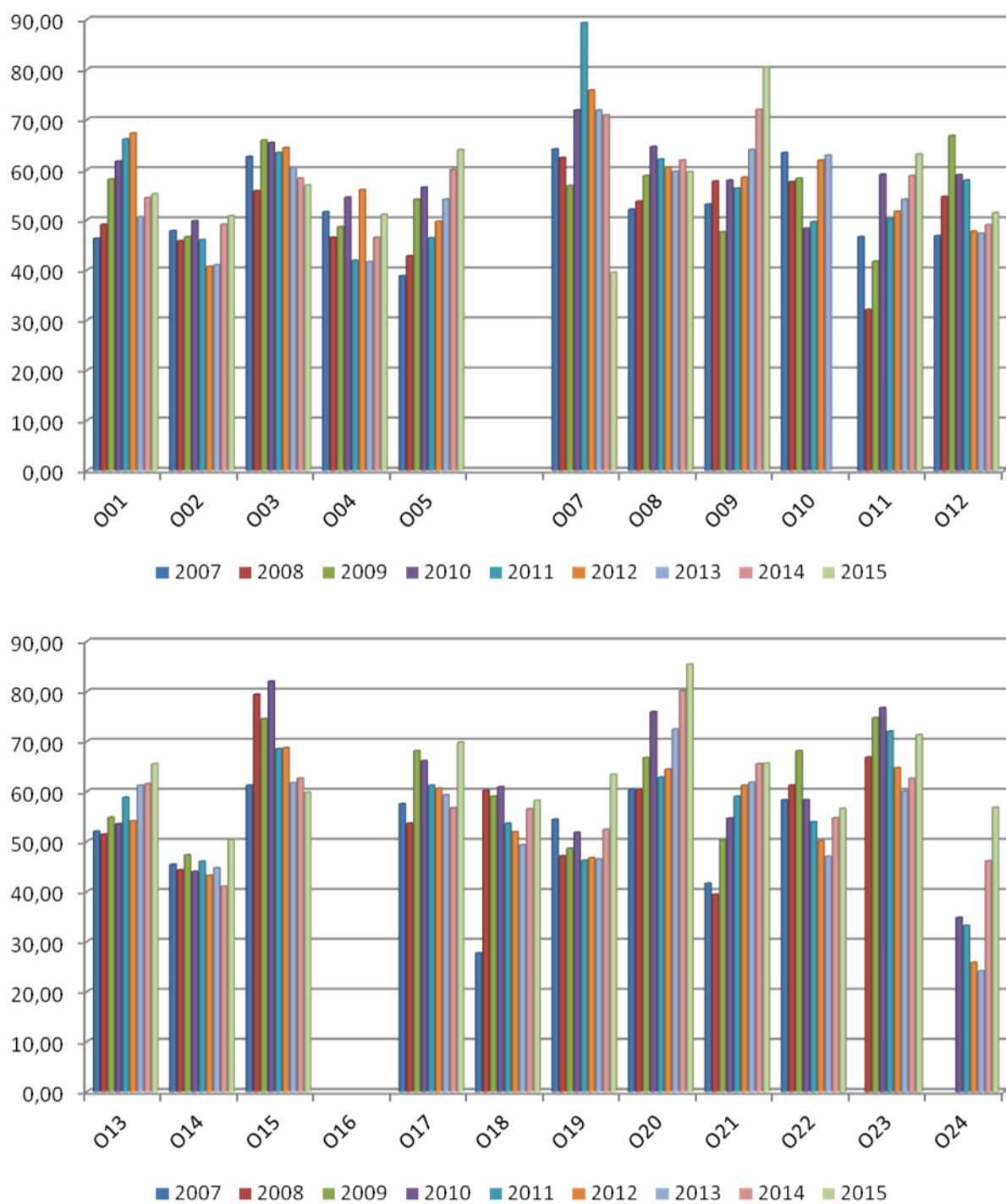
General hospitals – antibiotic consumption in 2015

USTANOVA INSTITUTION	UKUPNO TOTAL	DDD/100 BOD, DDD/100 BD							
		JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
O 01	55,2	2,3	19,9	14,8	0,3	4,6	4,6	3,5	5,3
O 02	50,8	0,4	27,4	11,8	0,3	2,6	2,2	2,8	3,3
O 03	56,9	4,8	11,6	22,1	0,7	7,8	2,3	3,5	4,2
O 04	51,1	1,6	7,9	14,3	0,8	6,3	5,6	10,3	4,2
O 05	64	3,7	22,5	13,1	0,8	6,3	5,9	6,1	5,6
O 06*									
O 07	39,5	1,3	9,4	12,6	0,7	2,5	7	3,7	2,2
O 08	59,6	1,9	20,3	15,7	1,6	4,9	3,1	7,3	4,9
O 09	80,5	1,6	23,2	30	0,9	6,8	6	6,5	5,5
O 10									
O 11	63,1	0,5	18,1	23,1	0,9	3,6	3	7,9	5,9
O 12	51,4	2	16,5	16,1	0,8	4,7	1,5	6,5	3,2
O 13	65,5	0,6	24,2	22,6	1,3	6,2	1,6	4,3	4,6
O 14	50,3	1,1	21,1	13,1	0,9	3,7	2,6	4,4	3,5
O 15	59,8	1,8	17,7	19,5	0,6	2,7	5,4	4,9	7,1
O 16**									
O 17	69,8	0,6	21,9	24,1	0,7	5,7	3,5	5,4	7,9
O 18	58,2	2	24,3	13,6	0,5	2,4	1,7	9,8	3,9
O 19	63,4	0,2	22,1	19,3	0,7	4,2	4,3	8,9	3,7
O 20	85,4	2,3	18	32,9	0,6	6,7	3,1	16,1	5,7
O 21	65,6	0,4	22,3	17,9	0,9	4,4	4,2	8,3	7,2
O 22	56,6	0,4	14,3	17,9	0,6	4	2,9	13,4	3,1
O 23	71,3	6	28	17,2	0,8	9,9	4,6	5,2	5
O 24	56,8	1,3	19,1	10,8	3,5	2,3	1,8	13,8	4,2

*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.-2015.
General hospitals – antibiotic consumption 2007-2015



Tablica - Table 10

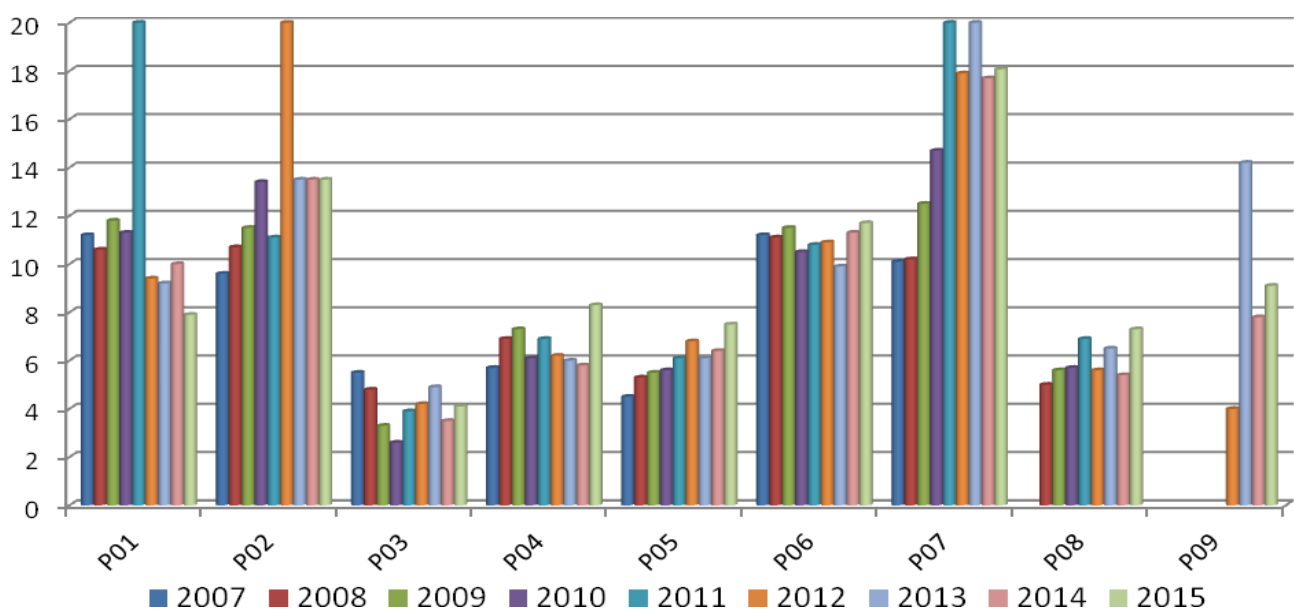
Psihijatrijske ustanove - potrošnja antibiotika 2015.

Psychiatric institutions – antibiotic consumption in 2015

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO / TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
P 01	7,9	0,3	2,1	1,6	1,1	1,1	0,1	1,1	0,4
P 02	13,5	0,1	6,5	2,5	0,7	1,1	0,1	2,1	0,5
P 03	4,1	0	3,7	0,2	0	0,1	0	0	0,1
P 04	8,3	0,7	3,9	0,7	0,4	1,1	0,1	1,4	0,1
P 05	7,5	0,2	4,2	1,3	0,2	0,6	0	0,9	0,1
P 06	11,7	0,1	7	1,1	0,2	1,3	0,1	1,5	0,3
P 07	18,1	0	2,9	11,4	0,2	0,6	1,5	0,6	0,8
P 08	7,3	0,5	3,8	0,8	0,2	0,5	0,1	0,7	0,7
P 09	9,1	0,4	2,9	1,6	0,1	0,6	0,6	0,7	2,1

Slika - Figure 9

Psihijatrijske ustanove - potrošnja antibiotika 2007.-2015.

Psychiatric institutions – antibiotic consumption 2007-2015

Tablica - Table 11

Specijalne bolnice - potrošnja antibiotika 2015.

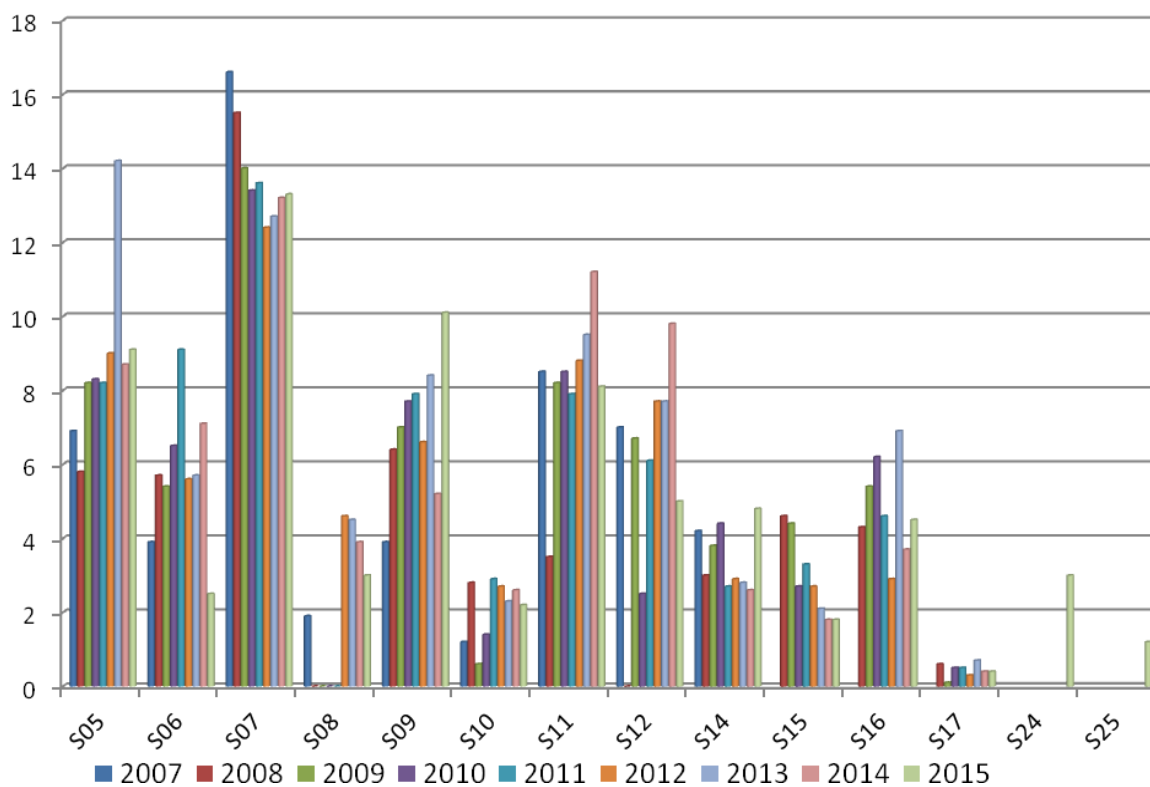
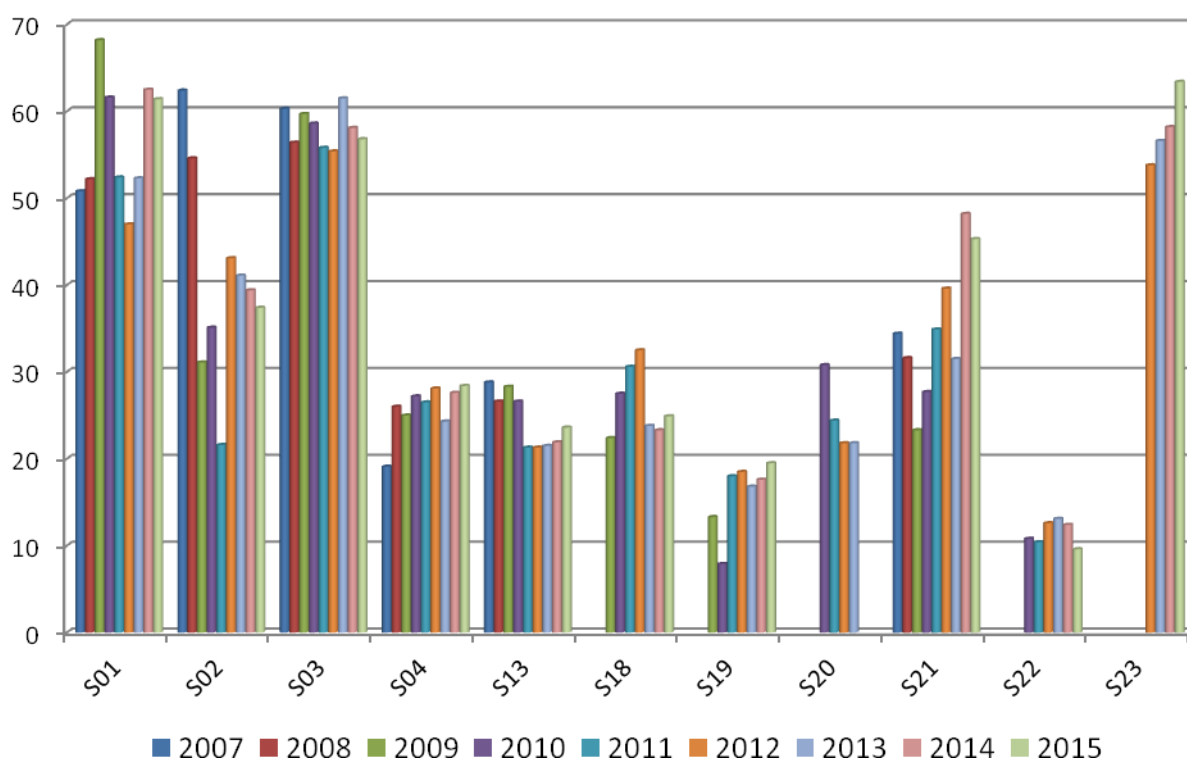
Specialised hospitals – antibiotic consumption in 2015

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
S 01	61,4	1,9	13,6	8,4	3	7,9	9,2	14,1	3,3
S 02	37,4	0	11,5	13,1	0,4	12	0,3	0,1	0,1
S 03	56,8	1,2	23,9	9,7	1,4	4,6	5	9	2,1
S 04	28,4	0,3	13,8	3,2	2,6	1,2	2,3	3,5	1,6
S 13	23,6	2,6	4,3	6,8	2,3	0,8	1,1	3,5	2,3
S 18	24,9	0,2	11,3	8,5	0,3	1,2	0,2	3	0,3
S 19	19,5	0	4,2	7,6	2,1	0,8	0,3	3,9	0,6
S 20									
S 21	45,3	0	18,8	13,3	0,2	3,2	0,6	5,9	3,3
S 22	9,6	0,3	2,6	4,3	0	1	1,2	0,2	0
S 23	63,4	0	0	52,2	0	8,3	0	0,9	2
S 05	9,1	0,1	4,7	1,4	0,4	0,8	0,6	0,8	0,3
S 06	2,5	0	1,5	0,5	0,1	0,1	0,0	0,3	0
S 07	13,3	0	4,1	3	0,5	1,3	0,4	3,1	0,9
S 08	3	0,1	1,1	0,3	0,3	0,3	0	0,9	0
S 09	10,1	0	4,6	0,4	0,8	2	2	0,1	0,1
S10	2,2	0,1	0,6	0,4	0,4	0,1	0	0,5	0,2
S11	8,1	0,1	4,5	0,7	0,8	0,6	0,1	1	0,2
S12	5	1	2,6	0	0,1	1	0	0,2	0
S14	4,8	0	0,9	2,6	0,2	0,6	0	0,5	0
S15	1,8	0	0,8	0,4	0	0,5	0	0	0
S16	4,5	0	2,5	0,5	0,1	0,1	0	0,6	0,7
S17	0,4	0	0,2	0	0,1	0	0	0	0
S24	3	0	2,2	0,1	0,2	0,1	0	0,3	0
S25	1,2	0	0,7	0,1	0,1	0,4	0	0	0

Slika - Figure 10

Specijalne bolnice - potrošnja antibiotika 2007.-2015.

Specialised hospitals - antibiotic consumption 2007-2015



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*

