

AKADEMIJA MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
KOLEGIJ JAVNOG ZDRAVSTVA, ODBOR ZA PRA ENJE 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 PRA ENJE 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 2018. g.**

Izdavač
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

*Antibiotic resistance
in Croatia, 2018*

Published by
The Croatian Academy of Medical Sciences

AUTORI / AUTHORS

Prof. prim. dr. sc. Arjana Tambi Andra-evi , prim. dr. med. FESCMID
Prim. dr. sc. Tera Tambi , dr. med.
Dr. sc. Ljiljana fimak, dr. med.
Dr. sc. Mihaela Obrovac, dr. med.
Prim. Marina Payerl Pal, dr. med.
Damjan Debelec, prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike
Prim. doc. dr. sc. Suzana Bukovski, dr. med.
Prim. dr. sc. Blafenka Hunjak, dr. med.
Tatjana Unuki , prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike
Mr. sc. Selma Bo-njak, dr. med.
Prim. dr. sc. Andrea Babi -Erceg, dr. med.
Iva Buti , dr. med.
Silvija TMprek, dr. med.
Irina Prista-, dr. med.
Sandra Luci , mag. MLD

UREDNICI / EDITORS

Prof. prim. dr. sc. Arjana Tambi Andra-evi , dr. med.
Prim. dr. sc. Tera Tambi , dr. med.

Izdavač / Publisher

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
The Croatian Academy of Medical Sciences

Kompjutorska obrada teksta / Computer typesetting
Jasminka Blaha
Sandra Luci , mag. MLD

Tisak / Printed by
INTERGRAF-BI

Zagreb, 2019

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. prim. dr. sc. **Arjana Tambić Andrašević**, dr. med. (predsjednica / *president*)
Prim. dr. sc. **Tera Tambić**, dr. med. (po asna predsjednica / *honorary president*)
Prim. **Marina Payerl Pal**, dr. med. (tajnica / *secretary*)
Dunja Skoko Poljak, dr. med. (predstavnik Ministarstva zdravstva / *Ministry of health delegate*)
Prof. dr. sc. **Maja Abram**, dr. med.
Saša Baranjec, 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.
Sanja Krešić, dr. med.
Ružica Cipriš, dr. med.
Prof. dr. sc. **Amarela Lukić-Grlić**, dr. med.
Mr. sc. **Vesna Mađarić**, dr. med.
Tamara Marković, 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 Rajević Baradić, dr. med.
Dr. sc. **Sanda Sardelić**, dr. med.
Ivan Stepinac, dr. med.
Marijana Stipetić, dr. med.
doc.dr.sc. **Vanja Kaliterna**, dr. med.
Mr. sc. **Edita Sušić**, dr. med.
Sandra Šestan Crnek, dr. med.
Prof. dr. sc. **Jasenka Šubić Škrilin**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Brigita Tićac**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Marija Tonkić**, dr. med.
Mr. sc. **Maja Tomić Paradžik**, dr. med.
Prof. dr. sc. **Vera Vlahović Palčevski**, dr. med.
Marina Vodnica Martucci, dr. med.
Prof. dr. sc. **Jasmina Vraneš**, dr. med.
Dr. sc. **Mirna Vranić-Ladavac**, dr. med.
Maja Bogdan, dr. med.
Marijana Zadravec, dr. med.

SADRŽAJ / TABLE OF CONTENTS

PREDGOVOR / PREFACE	1
I. REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2018. GODINI	7
<i>ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2018</i>	
Arjana Tambi Andra-evi , Sandra Luci , Tera Tambi	
UVOD / INTRODUCTION í ..í .	8
MATERIJALI I METODE / MATERIALS AND METHODS í í í í í í í ..í í	10
REZULTATI / RESULTS í	14
DISKUSIJA / DISCUSSION í	18
Legenda za tablice / Legend to tables í í í í í í í í í í í í í í í í ..	28
Beta-hemoliti ki streptokok grupe A / Group A beta-hemolytic streptococcusí í í .	30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) í í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í	35
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) í í í í í í í í í í í í í í ..í í ...	36
<i>Enterococcus faecalis</i> í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í í	39
<i>Enterococcus faecium</i> í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í	40
<i>Haemophilus influenzae</i> í í í í í í í í í í í í í í í í í í ..í	42
<i>Echerichia coli</i> í ..í .	44
<i>Proteus mirabilis</i> í ..í	47
<i>Klebsiella pneumoniae</i> í	50
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp. í í í í í í í í í í í í	53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> í ..í .	55
<i>Acinetobacter baumannii</i> í	57
<i>Salmonella</i> spp. í	59
<i>Campylobacter jejuni</i> í ..	60
<i>Camylobacter coli</i> í ..	61
<i>Shigella</i> spp. í ..í í í	62
Anaerobne bakterije / Anaerobs.....í í í í í í í í í í í í í í í í í	63
II. OSJETLJIVOST M. TUBERCULOSIS U HRVATSKOJ U 2018. GODINI í í ..	64
<i>SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS IN CROATIA IN 2018</i>	
Ljiljana fimak, Mihaela Obrovac	
III. OSJETLJIVOST GONOKOKA U HRVATSKOJ U 2018. GODINI í í .í í í	70
<i>SENSITIVITY OF GONOCOCCI IN CROATIA IN 2018</i>	
Blafenka Hunjak, Andrea Babi -Erceg, Tatjana Unuki	
IV. PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U INVAZIVNIH IZOLATAÍ	79
<i>ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN INVASIVE ISOLATES</i>	
Silvija Tšprek, Arjana Tambi Andra-evi	
V. POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ í í í í í í .í í í í	92
<i>ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA</i>	
Marina Payerl Pal, Damjan Debelec, Arjana Tambi Andra-evi	

PREDGOVOR:

Svake godine u Europi otprilike 33000 ljudi umire od infekcija uzrokovanih multiplo rezistentnim bakterijama, što odgovara pogibelji od ru-enja jednog zrakoplova skoro svaki tre i dan. Otprilike tri četvrtine takvih infekcija je povezano sa zdravstvenom skrbi i činjenica je da bi mnoge od njih mogle biti spriječene dobrim provođenjem mjera kontrole bolničkih infekcija. No, glavni pokretač nastanka rezistentnih sojeva je potrošnja antibiotika prvenstveno u humanoj medicini, ali i u veterini i gospodarstvu. Zbog toga se problemu rezistencije na antibiotike pristupa kroz na-ele jedinstvenog zdravstva (engl. *One Health*). Ova publikacija doprinosi zajedničkom rješavanju problema podacima iz humane medicine i omogućuje usporedbu s podacima iz veterinarskog sektora. Rezultati objavljeni u ovoj publikaciji su i osnova za razvijanje lokalnih i nacionalnih smjernica te provođenje javnih kampanja, aktivnosti koje koordinira Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije (ISKRA). Uz osnovno praćenje osjetljivosti najčešćih bakterijskih vrsta iz svih kliničkih izolata ova publikacija uključuje i praćenje specifičnih uzročnika, poput *Mycobacterium tuberculosis*, invazivnih izolata i u zadnje vrijeme gonokoka. Rezultati o ambulantnoj i bolničkoj potrošnji antibiotika su također neizostavan dio ove publikacije i omogućuju analizu povezanosti potrošnje antibiotika i razvoja rezistencije. Osobito je korisno što se, s obzirom na korištenje iste metodologije kroz dugogodišnje praćenje, mogu pratiti trendovi u potrošnji i rezistenciji. Sastavni dio publikacije je i izvješće o izolatima koji se zbog svojeg rijetkog ili neuobičajenog fenotipa retestiraju u referentnom laboratoriju, što omogućuje pravovremeno otkrivanje novih i čišćenje poznatih mehanizama rezistencije. Velik broj testiranih izolata, standardizirana metodologija testiranja osjetljivosti te rezultati redovne vanjske kontrole, koji se objavljuju i komentiraju u ovoj publikaciji, garantiraju pouzdanost prikupljenih podataka. Prikupljanje ovih podataka bitan je dio hrvatskog nacionalnog programa za kontrolu rezistencije na antibiotike, no bez daljnjeg postupanja baziranog na ovim informacijama teško se postiže racionalizacija propisivanja antibiotika i toliko željena reverzija osjetljivosti na ključne antibiotike. Dio ovdje opisanih aktivnosti su i ključni dijelovi bolničkih programa upravljanja antibioticima (engl. *antimicrobial stewardship*, AMS) koji se sve više nadopunjuju i presjećuju izvidima o propisivanju antibiotika. Sve više ustanova osniva i službene timove za upravljanje antimikrobnom terapijom, tzv. A-timove, jer brojne aktivnosti usmjerene na racionalizaciju primjene antibiotika zahtijevaju stručnost, posvećenost, i vrijeme za provođenje programa i pomnu analizu podataka prikupljenih u vlastitoj sredini. Uz analizu trendova u vlastitoj sredini ova publikacija omogućuje komparaciju s drugim centrima u Hrvatskoj, ali i usporedbu nacionalnih rezultata s drugim europskim zemljama.

Arjana Tambić Andrašević

Predsjednica Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH

PREFACE

Every year approximately 33000 people die in Europe of infections caused by multiply-resistant bacteria, which corresponds to a destruction of an aircraft almost every third day. About three quarters of such infections are associated with health care and the fact is that many of them could be prevented by good implementation of hospital infection control measures. However, the main driver of resistance is the use of antibiotics primarily in human medicine, but also in veterinary medicine and the environment. This is why the antibiotic resistance problem is addressed through the "One Health" approach. This publication contributes to a joint discussion by providing human medicine data and enables comparison with data from the veterinary sector. The data from this publication are the basis for the development of local and national guidelines and the public campaigns, activities coordinated by the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA). Along with the basic monitoring of the susceptibility of the most common bacterial species from all clinical isolates, data on specific agents such as *Mycobacterium tuberculosis*, invasive isolates and recently gonococci are also included in this publication. Data on ambulatory and hospital antibiotic consumption are also an important part of this publication and allow an analysis of the correlation between antibiotic consumption and resistance development. Due to the use of the same methodology through a long period of surveillance it is possible to monitor and observe interesting trends in consumption and resistance. An integral part of the publication is the report on isolates that are retested in the reference laboratory because they demonstrate rare or unusual phenotype and this provides an opportunity to timely detect the emergence of new or the spread of known resistance mechanisms. A large number of tested isolates, the standardized sensitivity testing methodology and the results of the regular external quality control scheme that are discussed in this publication, guarantee the reliability of the data collected. Collection of these data is a part of the Croatian national antibiotic resistance control program, but without further action based on this information, it will be difficult to rationalize antibiotic prescribing and a desired reversion to sensitivity of key antibiotics will be difficult to achieve. Part of the activities described here are also key components of antimicrobial stewardship (AMS) programs, which are increasingly complemented by point prevalence studies on antibiotic prescribing. More and more institutions are establishing official antibiotic stewardship teams, the so-called A teams, as numerous activities aiming to rationalize antibiotic prescribing require expertise, dedication and time to perform the tasks and thoroughly analyze the data collected locally. Along with analyzing local trends, taking part in this surveillance allows comparison with other centers in Croatia, as well as comparing national results with those of other European countries.

Arjana Tambić Andrašević

President of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia

PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U HRVATSKOJ

- Praćenje rezistencije na antibiotike na nacionalnoj razini je u Hrvatskoj započelo 1996. g. osnivanjem **Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike** pri Akademiji medicinskih znanosti Hrvatske. Odbor je u početku prikupljao podatke iz 17 centara odabranih da geografski predstavljaju pouzdan uzorak za Hrvatsku, no s vremenom su se Odboru priključili ili gotovo svi mikrobiološki laboratoriji u zemlji tako da podaci pokrivaju više od 90% hrvatske populacije. Sudjelovanje u radu Odbora je započeto na dobrovoljnoj bazi, no nakon pristupanja Europskoj uniji sudjelovanje u nacionalnom praćenju rezistencije postaje i obveza. Standardizacija rada mikrobioloških laboratorija prepoznata je kao prioritet od samog početka rada Odbora te su kao obavezni standardi unutar hrvatske mreže praćenja prihvaćeni američki Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standardi do 2010.g., a od 2011.g. svi su hrvatski laboratoriji usvojili standarde europskog odbora The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).
- **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)** je odbor osnovan unutar Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) sa ciljem harmonizacije metodologije testiranja osjetljivosti na antibiotike i u europskim zemljama, no EUCAST standardi su sve više prihvaćeni i na drugim kontinentima. Kada je EUCAST 2010.g. donijeo jedinstvene europske standarde za disk difuzijsku metodu, hrvatski laboratoriji su, zahvaljujući dobro uhodanoj mreži Odbora za praćenje rezistencije, lako usvojili nove europske standarde i sinhronizirano ih počeli primjenjivati od 2011.g. Kako bi se osiguralo redovito ažuriranje EUCAST standarda u svim hrvatskim laboratorijima, unutar Odbora osnovano je 2011.g. Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike (šNational Antibiotic Committee, NACö).
- Europski projekt za praćenje rezistencije u invazivnih izolata, **The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)** započeo je 1998.g., a članovi Odbora su se spremno uključili u ovaj projekt na samom početku njegovog rada. EARSS je 2010.g. prerastao u kontinuirani program Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (European Center for Diseases Prevention and Control, ECDC) **The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)** u kojem Hrvatska, od pristupanja Europskoj uniji (EU) 2013.g., ima i obvezu sudjelovati.
- Europski projekt za praćenje potrošnje antibiotika, **The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)** započeo je 2001.g. i pristupanje ovom projektu od samog njegovog osnutka, potaknulo je Odbor za praćenje rezistencije da uz prikupljanje podataka o rezistenciji započne i s prikupljanjem podataka o potrošnji antibiotika sukladno i međunarodno priznatim ESAC standardima. Ovaj projekt je 2011.g. prerastao u kontinuirani program ECDC-a **The European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)** u kojem Hrvatska od 2013.g., kao zemlja članica EU, ima i obvezu sudjelovati.
- U okviru Odbora osnovana je 2003.g. i hrvatska podružnica internacionalne organizacije The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, **The APUA Croatia Chapter**. Glavna inicijativa unutar podružnice je bilo uvođenje pilot projekta praćenja potrošnje antibiotika u bolnicama – to je preraslo u sustavno praćenje na nacionalnoj razini.
- Od ranih 2000-tih Svjetska zdravstvena organizacija ističe da problem rezistencije nadilazi pitanje struke i potiče uključivanje vlada u rješavanje tog problema na nacionalnoj i međunarodnoj razini. Ministarstvo zdravstva (MZ) RH je od samog početka rada Odbora imalo svog predstavnika u Odboru, a suradnja s MZ je produbljena 2003.g. osnivanjem **Referentnog centra MZ za praćenje rezistencije na antibiotike pri Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“**, koji je preuzeo tehničku podršku praćenju rezistencije.

- Podaci o rezistenciji i potrošnji antibiotika u Hrvatskoj dobili su svoj pravi smisao kad je 2006.g., u skladu s preporukama Europske unije, osnovano interdisciplinarno tijelo pri MZ, **Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA)**. Ovo tijelo koordinira sve aktivnosti na području kontrole rezistencije na antibiotike u području humane medicine, veterine i poljoprivrede. Uz praćenje rezistencije i potrošnje antibiotika, u bitne nacionalne aktivnosti ubraja se i edukacija o racionalnoj primjeni antibiotika koja je nužna za one koji antibiotike propisuju, izdaju i konzumiraju. U tu svrhu podaci o rezistenciji i potrošnji antibiotika se koriste za razvijanje smjernica o uporabi antibiotika te u javnim kampanjama za podizanje svijesti o antibioticima.
- Europska unija je započela javnu kampanju za podizanjem svijesti o antibioticima 2008.g. kada je 18. studenoga proglašena Europskim danom svjesnosti o antibioticima, **The European Antibiotic Awareness Day (EAAD)**. Od 2015.g. Svjetska zdravstvena organizacija cijeli taj tjedan označava kao Svjetski tjedan svjesnosti o antibioticima, **The World Antibiotic Awareness Week (WAAW)**. I u Hrvatskoj je javna kampanja započela 2008.g. i od tada se svake godine u zimskoj sezoni provode razne aktivnosti, najviše koncentrirane oko EAAD / WAAW.
- Edukacija zdravstvenih djelatnika se odvija kroz dodiplomske i poslijediplomske programe nastave, te ajeve i druge stručno znanstvene skupove. Odbor za praćenje rezistencije u suorganizaciji s mnogim drugim institucijama redovito organizira sljedeće skupove:
 - Hrvatski simpozij o rezistenciji bakterija na antibiotike, svake tri godine od 1994.g.
 - Tečaj o testiranju osjetljivosti na antibiotike, svake tri godine od 1999.g.
 - Simpozij povodom Europskog dana / Svjetskog tjedna svjesnosti o antibioticima, svake godine od 2008.g.

ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN CROATIA

- Antibiotic resistance surveillance at the national level was initiated in Croatia in 1996 when the **Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance** was established at the Croatian Academy of Medical Sciences. The Committee initially collected data from 17 centers selected to geographically represent a reliable sample for Croatia, but over time, nearly all microbiological laboratories in the country joined the Committee so that the data cover more than 90% of the Croatian population. Participation in the work of the Committee was initially on a voluntary basis, but after joining the European Union, participation in the national antibiotic resistance surveillance program became an obligation. The standardization of the work in microbiological laboratories has been recognized as a priority since the very beginning of the surveillance network and the American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards have been made a requirement for all laboratories in the surveillance network by 2010, and since 2011 they were replaced by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) standards.
- **The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)** is the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID committee founded with the aim of harmonizing antibiotic susceptibility testing methodology among the European countries but with time EUCAST standards became increasingly in use on other continents as well. When EUCAST developed unique European standards for the disk diffusion method in 2010, thanks to the well established surveillance network, all the Croatian laboratories switched to EUCAST simultaneously in 2011. To enable regular updating and implementation of EUCAST standards, the National Antibiotic Committee (NAC) was founded in 2011 within the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance.
- **The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS)** started in 1998 and the members of the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance readily joined the project from the very beginning of its activities. In 2010 EARSS was transferred to the continuous program of The European Center for Diseases Prevention and Control (ECDC) **The European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)** in which Croatia is allowed and obliged to take part since joining European Union in 2013.
- **The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)** started in 2001 and being a participant in the project from the very beginning the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance decided to start collecting antibiotic consumption data using international ESAC standards. In 2011 ESAC was transferred to the continuous ECDC program **The European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net)** in which Croatia is allowed and obliged to take part since joining European union in 2013.
- **The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA) Croatia Chapter** was founded in 2003 within the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance. The main APUA initiative was introducing a pilot project on antibiotic use in hospitals which evolved into a continuous national program.
- Since the early 2000s the World Health Organization emphasizes that the problem of resistance goes beyond the profession and encourages the involvement of governments in solving this problem at national and international levels. The Ministry of Health (MoH) of the Republic of Croatia has had its representative at the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance since its founding, and the collaboration with the MoH became even stronger in 2003 when a **MoH Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance** was founded at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević", with a task to provide technical support for antibiotic resistance surveillance.
- In 2006 Croatian resistance and antibiotic consumption data have been given a true meaning when, in line with the EU recommendations, an intersectoral coordination mechanism, the **Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA)** was set up at the MoH.

This body coordinates all activities related to the antibiotic resistance control in the field of human medicine, veterinary medicine and agriculture. In addition to monitoring antibiotic resistance and consumption, essential activities include education on the rational use of antibiotics for those who prescribe, dispense and consume antibiotics. For this purpose, antibiotic resistance and consumption data are used to develop guidelines on antibiotic use and to educate citizens during public antibiotic awareness campaigns.

- European union started the antibiotic awareness public campaign in 2008 when **the European Antibiotic Awareness Day (EAAD)** was proclaimed on 18th November. In 2015 this week was proclaimed **the World Antibiotic Awareness Week (WAAW)** by the World Health Organization. In Croatia, a public campaign also started in 2008 and since then, every year in the winter season, various public campaign activities take part, mostly concentrated around EAAD / WAAW.
- Education of health professionals takes place through undergraduate and postgraduate teaching programs, courses and other professional scientific conferences. The Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in collaboration with many other institutions regularly organizes the following meetings:
 - Croatian Symposium on Antibiotic Resistance, organized every three years since 1994
 - Course on Antibiotic Sensitivity Testing, organized every three years since 1999
 - European Antibiotic Awareness Day / World Antibiotic Awareness Week Symposium, organized every year since 2008

**REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U
2018. GODINI**
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2018

Arjana Tambić Andrašević

Sandra Lucić

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

Od početka praćenja svi laboratoriji koji sudjeluju u nacionalnom praćenju rezistencije obavezni su pridržavati se opisane metodologije prijavljivanja, primjenjivati iste standarde u testiranju osjetljivosti i sudjelovati u vanjskoj kontroli kvalitete. Prelaskom europskog projekta European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) u EARS-Net program Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti praćenje rezistencije na nacionalnoj razini postalo je obavezno u svim zemljama članicama Europske unije pa tako, od ulaska u Europsku uniju, i u Hrvatskoj. Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike (nacionalno povjerenstvo za antibiotike, engl. šnational antibiotic committeeö, NAC) je tijelo pri Odboru za praćenje rezistencije koje prati novosti u standardima European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) i na zimskom sastanku Odbora donosi preporuke o standardima važećim za narednu godinu. Zahvaljujući i redovitim sastancima Odbora i djelovanju nacionalnog povjerenstva za antibiotike postignut je visok stupanj standardizacije u međulaboratorijskom testiranju, a rezultati vanjske kontrole rada laboratorija ukazuju na visoku pouzdanost prijavljenih rezultata. Iako se u ovom poglavlju prikazuju agregirani nacionalni podaci, oni zapravo predstavljaju skup podataka koji se na lokalnoj razini obrađuju po izolatu uz veliku pažnju da se uključuje samo jedan izolat po pacijentu te da se u razdoblju ispitivanja svi izolati testiraju na sve zadane antibiotike. Manjak ovakve organizacije praćenja je da na nacionalnoj razini, nije moguće analizirati podatke prema demografskim osobinama pacijenata, ali uključivanje velikog broja izolata iz različitih uzoraka omogućuje dosljedno praćenje stopa rezistencije i pravodobno otkrivanje sojeva s rijetkim mehanizmima rezistencije.

INTRODUCTION

From the very beginning of the surveillance program all laboratories that participate in the antibiotic resistance surveillance network are obliged to adhere to the specified surveillance methodology, comply with the same sensitivity testing standards and take part in the external quality assurance scheme (EQAS). Following transition of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) project into the EARS-Net program of the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) antimicrobial resistance (AMR) surveillance at the national level became obligatory for all European Union Member States including Croatia. Croatian national antibiotic committee (NAC) for sensitivity testing methodology is a subcommittee of the Committee for antibiotic resistance surveillance and it closely follows developments within the European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) and updates national sensitivity testing standards accordingly every year at the Committee winter meeting. Due to the regular Committee meetings and NAC activity a high level of interlaboratory standardization is achieved and the EQAS results demonstrate high reproducibility of delivered resistance data. Although this chapter reports aggregated national resistance data, these data represent a compilation of isolate based data analysed at the level of a local laboratory and great attention is given to exclusion of copy isolates and testing of all isolates to the well defined panel of antibiotics throughout the surveillance period. The pitfall of this surveillance scheme is that patient demographic data are not available at the national level but analysis of a large number of clinical isolates enables consistent monitoring of trends in resistance and timely notification of isolates with novel resistance mechanisms.

MATERIJALI I METODE

Globalno praćenje rezistencije

U proučavanju su uključeni svi izolati dogovorenih bakterijskih vrsta izolirani iz kliničkih materijala u razdoblju od 1.10. do 31.12.2018.g. Rezultati za izolate streptokoka grupe A, salmonela, shigela i anaerobnih bakterija prikupljaju se, zbog malog broja izolata, tijekom cijele godine, od 1.1. do 31.12.2018. Podatke za 2018.g. podnijelo je 38 centara (popis u legendi za tablice), što obuhvaća >90% populacije u Hrvatskoj.

Osnovna načela metodologije proučavanja rezistencije, kojih se pridržavaju svi koji u proučavanju 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 proučavanje 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 proučavanje 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. β -laktamaze negative ampicillin resistant, BLNAR sojeve)
5. enterobakterije rezistentne na bilo koji od karbapenema (ertapenem, meropenem, imipenem)

Tijekom 2018.g. korišteni su za testiranje i interpretaciju nalaza standardi europskog odbora, European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) standardi (Breakpoint Table 8.1). U testiranju osjetljivosti na antibiotike 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, osjetljivosti stafilokoka na glikopeptide te pseudomonasa i acinetobaktera na kolistin.

Minimalne inhibitorne koncentracije se određuju korištenjem gradijent testova (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem). Za određivanje MIK kolistina od 2017.g. usvojen je nuputak EUCAST-a da se koristi mikrodilucija u bujonu i tu svrhu NAC je osigurao dostupnost komercijalnih testova (MICRONAUT MIC-Strip, Merlin Diagnostika; MIKROLATEST MIC, Erba Lachema) na hrvatskom tržištu.

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.

Od 2016.g. su u proučavanje rezistencije uključeni i klinički izolati gonokoka. Rezultati proučavanja su analizirani na Odjelu za bakteriologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i opisani su u zasebnom 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 referentni centar (RC) za proučavanje 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. Mihaljevića. RC za proučavanje 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 proučavanja do 2018.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 izrađenu u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika dnevno (DDD/TID). Podaci o bolnicima i izvanbolnicima koji potrošuju antimikrobne lijekove se također šalju u Tessy sustav ECDC-a. Podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj u 2018.g. su objavljeni kao posebno poglavlje ove publikacije, a uključuju i detaljniju analizu bolničke potrošnje antibiotika koja se detaljnije proučava 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 proučavanje rezistencije. Iz ovog poglavlja bolje se može uočiti problem multiplorezistentnih bakterija u Hrvatskoj s obzirom da se rijetki izolati s novim mehanizmima rezistencije često prikazuju kao značajan postotak u velikom broju izolata obrađenih u masovnom proučavanju.

MATERIALS AND METHODS

Global surveillance

Global antibiotic resistance surveillance includes all clinical isolates of designated bacterial species isolated from 1 October till 31 December, 2018. Data on group A streptococci, salmonellae, shigellae and anaerobic bacteria are collected throughout the year, from 1 January to 31 December, 2018 due to the small number of isolates. In 2018 thirty-eight 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. all antibiotics that are to be tested in 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 öDr. F. Mihaljevi ö. 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. enterobacterales resistant to any carbapenem (ertapenem, meropenem, imipenem)

In 2018 all laboratories used EUCAST standards for susceptibility testing (Breakpoint Table 8.1). Disk diffusion method is the most widely used sensitivity testing method in Croatian laboratories and minimal inhibitory concentration (MIC) testing is used for testing susceptibility in anaerobic bacteria and for detection of penicillin and ampicillin resistance in penicillin non-susceptible pneumococci, glycopeptide resistance in staphylococci and colistin resistance in pseudomonas and acinetobacter.

Minimal inhibitory concentrations are determined by gradient tests (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem). In 2017 the EUCAST recommendation to use microbroth dilution for testing colistin MIC was adopted and NAC took care that commercial tests (MICRONAUT MIC-Strip, Merlin Diagnostika; MIKROLATEST MIC, Erba Lachema) are available at the Croatian market.

Bacterial species and antibiotics tested are listed in tables.

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.

Gonococci are included in antibiotic resistance surveillance since 2016. Data are analyzed at the Department of Bacteriology of the Croatian Public Health Institute and are 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 oDr. F. Mihaljevi ö. 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 2018 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 2018 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 may still not be seen as a significant increase in resistance rates.

REZULTATI

U praksi rezistencije u 2018.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 uključeni 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 važnima.

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

- KZZJZ je za *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- GSZZJZ je za sve vrste prikazao rezultate za cijelu godinu
- IGZZJZ je za BHS óA prikazao rezultate za razdoblje od 1.10. do 31.12.2018.
- KA OB je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii* prikazala rezultate za cijelu godinu
- KAZZJZ je za *S. pneumoniae*, *E. faecium*, *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- KT MAGD. je za *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* i *A. baumannii* prikazala rezultate za cijelu godinu
- PUZZJZ je za *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PfiZZJZ je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* prikazao rezultate za cijelu godinu
- SBZZJZ je za *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- ST KBC je za *S. pneumoniae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- VKZZJZ je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu (izolati iz OfiB Vinkovci)
- VTZZJZ je za *E. faecium* i *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu, a za BHS óA od 1.10. do 31.12.2018.
- ZG KBC je za *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecium*, *H. influenzae* i *A. baumannii* prikazao rezultate za razdoblje od 3.10. do 31.12.2018., a za *E. coli* i *E. faecalis* za razdoblje od 3.10. do 12.10.2018., *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* i *P. aeruginosa* od 3.10. do 16.10.2018.
- ZG KBM je za *S. pneumoniae* i *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- ZG NZZJZ je za *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* i *A. baumannii* prikazao rezultate za razdoblje od 3.12. do 24.12.2018.

četiri laboratorija su prijavila izolaciju *Shigella*: OSZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. sonnei* (23), *Sh. flexneri* (1) i ZG NZZJZ *Sh. sonnei* (11). Ukupno je tijekom 2018.g. izolirano 36 *Shigella*.

U 2018.g. ukupno je obrađeno 901 anaerobnih bakterija, 508 gram-pozitivnih i 393 gram-negativnih anaeroba iz 19 centara : K ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (28), gram-negativni anaerobi (39); KA OB gram-pozitivni anaerobi (35), gram-negativni anaerobi (18); KA ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (5); OS ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (12); PU ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (6); RI KBC gram-pozitivni anaerobi (57), gram-negativni anaerobi (34); SB ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (29), gram-negativni anaerobi (9); SK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (3); ST KBC gram-pozitivni anaerobi (95), gram-negativni anaerobi (38); T¹ ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (18), gram-negativni anaerobi (20); VK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (2), gram-negativni anaerobi (4); VT ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (7); Vfi ZZJZ gram pozitivni anaerobi (91), gram-negativni anaerobi (68); ZD ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (6), gram-negativni anaerobi (8); ZG KBM gram-pozitivni anaerobi (22), gram-negativni anaerobi (43); ZG KZT gram-pozitivni anaerobi (6), gram-negativni anaerobi (1); ZG KIB gram-pozitivni anaerobi (7), gram-negativni anaerobi (12); ZG KDB gram-pozitivni anaerobi (13), gram-negativni anaerobi (32); ZG KBSD gram-pozitivni anaerobi (90), gram-negativni anaerobi (34).

RESULTS

Thirty-eight centers took part in antibiotic resistance surveillance in Croatia in 2018. 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:

- K 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. ó 31.12.2018.
- KA OB reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* for the whole year
- KA ZZJZ reported data for *S. pneumoniae*, *E. faecium*, *H. influenzae* and *A. baumannii* for the whole year
- KT MAGD. reported data for *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* for the whole year
- PU ZZJZ reported data for *H. influenzae* for the whole year
- Pfi ZZJZ reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* for the whole year
- SB ZZJZ reported data for *H. influenzae* for the whole year
- ST KBC reported data for *S. pneumoniae* 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)
- VT ZZJZ reported data for *E. faecium* and *H. influenzae* for the whole year and for GAS for the period 1.10. ó 31.12.2018.
- ZG KBC reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus*/MSSA, *S. aureus*/MRSA, *E. faecium*, *H. influenzae* and *A. baumannii* for the period 3.10. ó 31.12.2018. and *E. faecalis* and *E. coli* for the period 3.10. ó 12.10.2018, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* and *P. aeruginosa* for the period 3.10. ó 16.10.2018.
- ZG KBM reported data for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* for the whole year
- ZG NZZJZ reported data for *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* and *A. baumannii* for the period 3.12. ó 24.12.2018.

Four laboratories reported shigella isolates: OS ZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. sonnei* (23), *Sh. flexneri* (1) i ZG NZZJZ *Sh. sonnei* (11). Altogether 36 shigella isolates were reported in 2018.

In 2018 altogether 901 anaerobic bacteria were isolated, 508 gram-positives and 393 gram-negatives. They were isolated in 19 centers: K ZZJZ gram-positive anaerobes (28), gram-negative anaerobes (39); KA OB gram-positive anaerobes (35), gram-negative anaerobes (18); KA ZZJZ gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (5); OS ZZJZ gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (12); PU ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (6); RI KBC gram-positive anaerobes (57), gram-negative anaerobes (34); SB ZZJZ gram-positive anaerobes (29), gram-negative anaerobes (9); SK ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (3); ST KBC gram-positive anaerobes (95), gram-negative anaerobes (38); T¶ ZZJZ gram-positive anaerobes (18), gram-negative anaerobes (20); VK ZZJZ gram-positive anaerobes (2), gram-negative anaerobes (4); VT ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (7); Vfi ZZJZ gram-positive anaerobes (91), gram-negative anaerobes (68); ZD ZZJZ gram-positive anaerobes (6), gram-negative anaerobes (8); ZG KBM gram-positive anaerobes (22), gram-negative anaerobes (43); ZG KZT gram-positive anaerobes (6), gram-negative anaerobes (1); ZG KIB gram-positive anaerobes (7), gram-negative anaerobes (12); ZG KDB gram-positive anaerobes (13), gram-negative anaerobes (32); ZG KBSD gram-positive anaerobes (90), gram-negative anaerobes (34).

DISKUSIJA

Beta-hemoliti ki streptokok grupe A (BHS-A) je glavni uzročnik bakterijskih upala grla, a posjeduje i nagla-eni potencijal za izazivanje infekcija kofle i mekih tkiva. Rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana te je ovaj antibiotik prvi lijek izbora u liječenju streptokoknih infekcija. Makrolidi su alternativa penicilinu u liječenju grlobolje kod osoba preosjetljivih na penicilin. Rezistencija BHS-A na makrolide u 2018.g. (10%) je nešto viša negoli zadnjih godina (7% u 2017.g. i 2016.g., 9% u 2015.g. i 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 također nešto viša (konstitutivna 4%, inducibilna 5%). Prema EUCAST standardima izolati s inducibilnom rezistencijom su se do 2014.g. izdavali kao osjetljivi na klindamicin uz upozorenje da se izbjegava dugotrajnija terapija teških infekcija klindamicinom, 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 kofle 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 uklanjanje u kombiniranoj terapiji nije posebno proučeno s obzirom na akutnu fazu razvoja nekroze u takvim slučajevima vjerojatno je uputno u potvrdi terapije uključiti klindamicin čak i kod infekcija uzrokovanih streptokokom s inducibilnom rezistencijom na klindamicin.

Najčešći uzročnici infekcija donjih puteva su virusi, no upalu pluća, srednjeg uha i sinusa osim virusa mogu uzrokovati i bakterije, najčešće pneumokoki, *Haemophilus influenzae* i *Moraxella catarrhalis*. Ove bakterije se smatraju respiratornim patogenima, no često se nalaze i kao dio fiziološke mikrobiote gornjih donjih puteva u zdravih ljudi ili tijekom virusne infekcije gornjih donjih 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 donjih 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 pneumokoki često pokazuju visoke stope rezistencije negoli invazivni izolati. Rezistencija invazivnih pneumokoka opisana je u poglavlju o invazivnim izolatima i mjerodavnija je kao putokaz za primjenu antimikrobne terapije. Stope rezistencije ukupnih pneumokoka imaju, međutim, epidemiološko značenje jer ukazuju na trendove u razvoju rezistencije. U Hrvatskoj je rezistencija pneumokoka na penicilin za sada još uvijek niska (3% u 2018.g., 2% u 2017.g.) i parenteralni penicilin je još uvijek lijek izbora u liječenju pneumokoknih pneumonija. Empirijsko liječenje pneumonije treba, međutim, započeti visokim dozama penicilina kako bi se učinkovito djelovalo na pneumokoke koji pokazuju osjetljivost samo uz povećanu izloženost penicilinu. Do 2019.g. takvi izolati su se nazivali intermedijarnima, no od 2019.g. EUCAST je pojam intermedijarne osjetljivosti zamijenio pojmom osjetljivosti uz povećanu izloženost, sugerirajući i da su i takvi izolati podložni liječenju ispitivanim antibiotikom samo uz povećanu izloženost – to se u slučaju penicilina lako postigne povećanjem doze. Udio pneumokoka osjetljivih na penicilin uz povećanu izloženost u 2018.g. iznosi 17% i u razini je stopa zadnjih godina (21% u 2017.g.). Infekcije uzrokovane pneumokokima koji zahtijevaju povećanu izloženost penicilinu nisu dostupne liječenju oralnim penicilinom, a u slučaju da zahvaćaju srednji ili donji sustav ni parenteralnim penicilinom. Međutim, pneumonije uzrokovane izolatima koji zahtijevaju povećanu izloženost penicilinu se mogu liječiti parenteralnim penicilinom u dozama prilagođenima visini minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK). Prema rasponu MIK-ova penicilina registriranih u 2018.g. 98% svih pneumokoka ima MIK penicilina 0.2 mg/L i reagira na dozu od 6x2.4g (6x4MIU), 95% pneumokoka ima MIK penicilina 0.1 mg/L i reagira na dozu od 4x2.4g (4x4MIU) ili 6x1.2g (6x2MIU), a 90% pneumokoka ima MIK penicilina 0.05 mg/L i reagira na dozu od 4x1.2g (4x2MIU). Zbog povoljnijih farmakodinamskih osobina i dobre djelotvornosti na pneumokoke i hemofiluse,

amoksisilin/ampicilin se e– e od penicilina upotrebljava kao prva linija u lije enju upale uha, sinusitisa i pneumonija. U 2018.g. je bilo 90% osjetljivih pneumokoka koji su dostupni lije enju standardnom dozom amoksisilina od 3x500mg. Pove anim doziranjem oralnog amoksisilina od 3x750mg ili 3x1000mg mofle se obuhvatiti 94% pneumokoka, a parenteralnom primjenom ampicilina 97% izolata te je ampicilin / amoksisilin prihvatljiva opcija i za oralnu i za parenteralnu empirijsku terapiju respiratornih bakterijskih infekcija. Otpornost *H.influenzae* na amoksisilin je, naflalost, zadnjih godina pre–la 20% (14% u 2014.g., 20% u 2015.g., 24% u 2016. i 2017.g. te 22% u 2018.g.). Prelaskom na EUCAST standarde detektiramo vi–e izolata s grani nom rezistencijom na ampicilin, uzrokovanom promjenom ciljnih PBP molekula, –to ponekad dovodi, moflda, i do precjenjivanja rezistencije. Prema EUCAST standardima i za osjetljive hemofiluse potrebne su vi–e doze amoksisilina (3x750mg ili 3x1000mg). Rezistencija pneumokoka na makrolide (31%), ko-trimoksazol (20%) i tetraciklin (19%) je sli na pro–logodi–njim stopama (32%, 22% i 19%). Dugoro no gledaju i 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., 23% u 2016.g., 22% u 2017.g., 20% u 2018.g.). Otpornost pneumokoka na respiratorne kinolone je jo– uvijek niska (<1%).

Staphylococcus aureus je glavni uzro nik infekcija kofle i mekih tkiva i kao takav ujedno i naj e– i uzro nih kirur–kih infekcija. Rezistencija na penicillin se pro–irila jo–1940-tih godina i danas su jo– samo rijetki izolati osjetljivi na penicilin. Osim uobi ajene rezistencije na penicilin te umjerenih stopa rezistencije na makrolide (14%) i klindamicin (11%) meticilin senzitivni *Staphylococcus aureus* (MSSA) sojevi ne pokazuju zna ajnije stope rezistencije na druge antistafilokokne antibiotike. Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) sojevi su rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina, ceftarolina i ceftobiproila), a esto pokazuju krifnu rezistenciju i na druge klase antibiotika. Nakon 2008 uo en je trend pada udjela MRSA sojeva i najnižih stopa (12%) su zabilježene 2013. i 2014.g., no od 2015.g. stopa MRSA opet po inje rasti (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., 16% u 2016.g., 15% u 2017.g., 16% u 2018.). U 2018.g. zaustavljen je porast udjela MRSA sojeva s inducibilnom rezistencijom na klindamicin (16% u 2014.g., 21% u 2015.g., 28% u 2016.g., 32% u 2017.g., 26% u 2018.g.). 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., 32% u 2016.g., 23% u 2017.g., 18% u 2018.g.). Rezistencija na linezolid i vankomicin nije uo ena. Distribucija MIK-ova vankomicina je podjednaka pro–logodi–njim vrijednostima. Udio izolata s MIK-om od 2.0 mg/L je iznosio 10% u 2018.g., 9% u 2017.g., 8% u 2016.g., 7% u 2015.g., 16% u 2014.g. i 20% u 2013.g. Po prvi puta pra ena je i rezistencija na ceftarolin koja je u MRSA izolata iznosila 5%, a jo– 7% izolata je bilo osjetljivo uz pove ano izlaganje antibiotiku.

Enterokoki su prirodno rezistentni na mnoge grupe antibiotika, a gotovo svi izolati *Enterococcus faecium* pokazuju rezistenciju na ampicilin. Svi enterokoki pokazuju uro enu rezistenciju niskog stupnja na aminoglikozide, ali se aminoglikozidi kod divljih tipova enterokoka jo– uvijek mogu upotrebljavati u terapiji kombiniranoj s ampicilinom ili glikopeptidima u svrhu postizanja sinergisti kog u inka. Kod sojeva visoko rezistentnih na aminoglikozide, ovi se antibiotici ne mogu upotrebljavati niti u kombiniranoj terapiji. Udio sojeva s visokom rezistencijom na aminoglikozide iznosi 25% za *E.faecalis* i 51% za *E.faecium*, –to je podjednako pro–logodi–njim stopama. Rezistencija na vankomicin je jo– uvijek rijetka u *E.faecalis* (<1%). Rezistencija na vankomicin u *E. faecium* iznosi 18% –to potvr uje visoke stope uo ene posljednjih godina (1% u 2012.g., 5% u 2013.g., 7% u 2014.g., 15% u 2015.g., 17% u 2016.g., 16% u 2017.g., 18% u 2018.g.). Od 2015.g. ne samo da je uo en porast rezistencije na vankomicin ve se vankomicin rezistentni *E. faecium* (VRE) izolati po inju s ve om u estalo– u javljati u raznim regijama Hrvatske, a ne samo u zagreba kim bolnicama kao –to je to bilo u po etku. 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. Kinoloni su

namijenjeni lije enju enterokoknih infekcija, samo ako se radi o nekomplikiranim infekcijama mokra nog sustava. Rezistencija na kinolone u *E. faecalis* (22%) i *E. faecium* (85%) podjednaka je pro-logodi-njim stopama (22% i 75%). Za nekomplikirane uroinfekcije koje urokuje *E. faecalis* mođe se koristiti i nitrofurantoin na koji ovaj uzro nik pokazuje nisku rezistenciju (1%).

Escherichia coli je naj e- i uzro nik infekcija mokra nog sustava (IMS), a ostale enterobakterije e- e uzrokuju komplicirane IMS ili infekcije raznih sustava povezane s bolni kom skrbi. Enterobakterije su i sastavni dio fiziolo-ke mikrobiote te nalaz ovih bakterija u primarno nesterilnim uzorcima treba paflljivo tuma iti u sklopu cjelokupne klini ke slike. S obzirom da su enterobakterije dio fiziolo-ke mikrobiote esto su izlofene primjeni antibiotika, a -irenje jednom nastalih mutanti te-ko je uo iti i kontrolirati. Od po etka pra enja *E. coli* pokazuje visoku rezistenciju na ampicilin, koja i u 2018.g. iznosi 50%, sli no kao i prethodnih godina. Amoksicilin s dodatkom klavulanske kiseline, me utim, pokazuje dobru djelotvornost jer klavulanska kiselina uspje-no blokira beta-laktamaze -irekog spektra i ve inu beta-laktamaza pro-irenog spektra (engl. ðextended spectrum beta-lactamases, ESBLð). Kombinacija s klavulanskom kiselinom, me utim, ograni ava primjenu amoksicilina u visokim dozama, kakve su esto 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., 10% u 2016.g., 2017.g. i 2018.g.) no znatno su se povisile ako se interpretiraju za primjenu kod ostalih infekcija (16% u 2014. i 2015.g., 15% u 2016.g., 2017.g. i 2018.g.). Rezistencija na cefalosporine tre e generacije (6% do 9%) je istovjetna pro-logodi-njim stopama, a tim stopama je sli na i rezistencija na ceftarolin (10%) koji se u pra enje uklju io 2018.g. Novi pripravci cefalosporina s inhibitorima beta-laktamaza, ceftazidim / avibaktam i ceftalozan / tazobaktam pokazuju visoku u inkovitost na ESBL sojeve te rezistencija *E.coli* na ove antibiotike iznosi 0 i 1% -to je istovjetno u inku karbapenema (0% rezistentnih izolata) i ne-to bolje od u inka piperacilin / tazobaktama (2% rezistentnih izolata). Rezistencija na kinolone je istovjetna pro-logodi-njim stopama (14% u 2012. i 2013.g., 17% u 2014.g., 18% u 2015.g., 19% u 2016.g., 20% u 2017.g. i 2018.g.). Stope rezistencije na ko-trimoksazol (26%), gentamicin (8%), amikacin (1%) i nitrofurantoin (3%) su sli ne ili jednake pro-logodi-njim stopama, a po prvi puta su u testiranje uklju eni fosfomicin i nitroksolin koji pokazuju 1% i 0% rezistencije.

Proteus mirabilis jo- uvijek izaziva pretefno izvanbolni ke infekcije i prirodno bi trebao biti bakterijska vrsta dobro osjetljiva na sve beta-laktamske antibiotike usmjerene na gram-negativne bakterije. Naflalost, rezistencija na beta-laktamske antibiotike je ve dosegla visoke stope i u 2018.g. iznosi za ampicilin 49%, za ko-amoksiklav 24%, za piperacilin/tazobaktam 1%, za cefalosporine 3.generacije od 18% do 20%, -to je podjednako pro-logodi-njim stopama. Rezistencija na cefepim je obi no bila <5%, -to ukazuje da je rezistencija najvjerojatnije uzrokovana AmpC beta-laktamazama. U 2018.g. rezistencija na cefepim je ne-to vi-a (9%), a rezistencija na nove cefalosporine je iznosila 1% za ceftazidim / avibaktam, 10% za ceftalozan / tazobaktam i 21% za ceftarolin. Stope rezistencije na ciprofloksacin (30%), gentamicin (24%), amikacin (13%) i ko-trimoksazol (42%) su podjednake pro-logodi-njima. Zbog svoje uro ene otpornosti na kolistin, tigeciklin te nife osjetljivosti na imipenem *Proteus mirabilis* i drugi *Proteus* spp. bi u budu nosti mogli predstavljati sve ve i problem, naro ito kod urolo-kih bolesnika i infekcija povezanih s bolni kom skrbi.

Klepsijele i enterobakteri esto uzrokuju infekcije povezane s bolni kom skrbi te ve dugi niz godina pokazuju visoke stope rezistencije. *Klebsiella pneumoniae* je prirodno rezistentna na ampicilin no rezistencija na ostale beta-laktame je ste ena uslijed dugotrajnog izlagnja antibioticima. Stope rezistencije na cefalosporine tre e i etvrte generacije (29% za cefepim do 34% za ceftriakson i cefiksim) i ko-amoksiklav (38%) su sli ne pro-logodi-njima. Od novotestiranih cefalosporina, ceftarolin je pokazao rezistenciju (39%) sli nu cefalosporinima

3. generacije, ceftolozan / tazobaktam rezistenciju (20%) podjednaku rezistenciji na piperacilin / tazobaktam, a ceftazidim / avibaktam vrlo nisku rezistenciju (2%) koja ukazuje na visoku djelotvornost ovog antibiotika na sojeve koji proizvode ESBL i AmpC betalaktamaze, ali i velik dio karbapenemaza (KPC, OXA-48). Nakon –to je broj klepsijela rezistentnih na karbapeneme po prvi puta u 2014.g. dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije (1%) na imipenem i meropenem, te su stope u 2018.g. narasle na 2% rezistentnih i 2% intermedijarnih izolata na meropenem. Injenica da nisu svi laboratoriji ove godine uklju ili u testiranje nove cefalosporine i da je ukupan broj izolata testiranih na ceftazidim / avibaktam dosta manji negoli broj izolata testiranih na karbapeneme ne dozvoljava direktnu komparaciju u inkovitosti ovih antibiotika na koje je rezistencija jo– niska, no o ekivano postoje naznake da je ceftazidim / avibaktam naju inkovitiji beta-laktam kod klepsijela kod kojih proizvodnja karbapenemaza postaje sve ve i problem.

Enterobakteri, citrobakteri i seracije ine grupu enterobakterija koje prirodno posjeduju inducibilne cefalosporinaze i s izuzetkom *Citrobacter koseri* pokazuju rezistenciju ne samo na ampicilin ve i na ko-amoksiklav i cefalosporine prve generacije. Cefuroksim samo marginalno djeluje na ovu grupu enterobakterija i prema EUCAST standardima ne postoji klini ka interpretacija osjetljivosti na cefuroksim za ovu grupu bakterija. Divlji sojevi su osjetljivi na tre u generaciju cefalosporina, no u tijeku terapije cefalosporinima mofle do i do probira derepresiranih mutanti koji stabilno hiperproduciraju AmpC cefalosporinaze i time uvjetuju rezistenciju i na cefalosporine tre e generacije. Udio mutanti rezistentnih na cefalosporine tre e i etvrte generacije (10% za cefepim do 25% za cefiksime) je ne–to nifli u odnosu na pro–lu godinu (16% do 32%), ali rezistencija na karbapeneme, koja je postala vidljiva 2013.g. (1%), ostala je podjednaka (1% rezistentnih i 1% intermedijarnih izolata za imipenem i meropenem) i u 2018.g. I kod enterobakteria usporedba u inkovitosti novih cefalosporina s djelotvorno– u drugih beta-laktama je oteflana zbog nejednolikog broja testiranih izolata, no mofle se uo iti da je rezistencija na ceftarolin (27%) sli na gornjem rasponu rezistencije na cefalosporine 3. generacije. Od ceftalozan / tazobaktama se prvenstveno o ekuje prednost u lije enju infekcija koje uzrokuju pseudomonasi i enterobakterije koje proizvode ESBL kojih je vi–e me u *K.pneumoniae* i *E.coli* izolatima negoli me u enterobakterima, no moflemo konstatirati da je stopa rezistencije u enterobakteria (11%) sli na stopi rezistencije na cefepim (10%) i piperacilin / tazobaktam (9%). Stope rezistencije na ciprofloksacin (13%), gentamicin (12%) i ko-trimoksazol (15%) se nisu zna ajnije promijenile u odnosu na prethodnu godinu.

Multiplerezistentni *Pseudomonas aeruginosa*, poglavito sojevi rezistentni na karbapeneme, ve dugi niz godina predstavljaju jedan od najve ih problema rezistencije u Hrvatskoj. Rezistencija i osjetljivost uz pove anu ekspoziciju *P.aeruginosa* na imipenem (17% i 2%) i meropenem (17% i 4%) su identit ni pro–logodi–njim rezltatima. S izuzetkom cefepima na koji je rezistencija ne–to porasla (9% u 2017.g. i 12% u 2018.g.), rezistencija na piperacilin/tazobaktam (8%), ceftazidim (16%), ciprofloksacin (25%), gentamicin (19%) i amikacin (8%) se nije bitno promijenila u odnosu na prethodnu godinu. U 2018.g. u testiranje su se uklju ila i dva nova antipseudomonasna antibiotika, ceftolozan / tazobaktam i ceftazidim / avibaktam. Pilot studija iz 2016.g. je pokazala osjetljivost *P.aeruginosa* na ceftolozan + tazobaktam od 94%, a i u 2018.g. iznosi 96%. Osnovna prednost ovog antibiotika je stabilnost prema AmpC beta-laktamazama *P.aeruginosa* i visoki afinitet za ciljno mjesto (engl. špenicillin binding proteinsö, PBP) u ovog uzro nika. Ceftazidim / avibaktam uz stabilnost na mnoge vrste beta-laktamaza tako er pokazuje i otpornost na AmpC beta-laktamaze klju ne u rezistenciji *P.aeruginosa* na cefalosporine i karbapeneme, –to ga, s osjetljivo– u od 96%, ini odli nim antibiotikom za *P.aeruginosa* u Hrvatskoj.

Rezistencija na karbapeneme kod *Acinetobacter baumannii* se u Hrvatskoj naglo pro–irila od 2008.g. i u 2018.g. su se zadržale visoke stope rezistencije na imipenem i meropenem (90%), podjednake pro–logodi–njima. Prema EUCAST standardima ne postoje jasni dokazi o u inkovitosti ampicilin/sulbaktama na acinetobaktere, no kako je to jedan od rijetkih

antibiotika koji jo– pokazuju djelotvornost *in vitro*, ovaj antibiotik se u Hrvatskoj testira i interpretira prema ameri kim standardima. Neosjetljivost (visoka i umjerena rezistencija) na ampicilin/sulbaktam se zadržala na visokim vrijednostima (33% u 2013.g., 43% u 2014.g., 55% u 2015.g., 49% u 2016.g., 48% u 2017.g., 56% u 2018.g.).

Osjetljivost na kolistin se mođe ispitati samo odre ivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija te se osjetljivost na kolistin zasada odre uje samo kod pseudomonasa i acinetobaktera rezistentnih na karbapeneme. Rezistencija na kolistin je registrirana u 5% na karbapenem rezistentnih *P.aeruginosa* i 1% na karbapenem rezistentnih acinetobaktera.

Rezistencija salmonela na ampicilin je 2014.g. pre–la 10% (14% u 2014.g., 16% u 2015.g., 14% u 2016.g., 13% u 2017.g. i 15% u 2018.g.). ESBL sojevi su i dalje rijetki me u salmonelama i u 2018.g. rezistencija na ceftazidim i ceftriakson je iznosila <1%. Rezistencija na ko-amoksiklav (5%), ko-trimoksazol (3%) i ciprofloksacin (4%) je niska i identi na ili sli na pro–logodi–njim stopama. Do 2013.g. osjetljivost salmonela na ciprofloksacin na razini Hrvatske je bila 100%, a na nalidiksi nu kiselinu, koja je bolji pokazatelj niske razine rezistencije na kinolne, do 2%. Od 2014.g. EUCAST je uveo testiranje osjetljivosti na kinolone (ciprofloksacin) preko pefloksacinskog diska –to je vjerojatno utjecalo na registriranje stopa rezistencije na ciprofloksacin od 2% u 2014.g., 4% u 2015.g., 3% u 2016.g. i 4% u 2017.g. i 2018.g.

Osjetljivost u *Campylobacter coli* i *Campylobacter jejuni* se prati od 2013.g. Rezistencija na ciprofloksacin i dalje raste (u 2015.g. 52% i 50%, u 2016.g. 60% obje vrste, u 2017.g. 69% i 66%, u 2018.g. 78% i 76%). Rezistencija na eritromicin (1% za obje vrste) je i dalje niska, a na tetraciklin ne–to vi–a negoli prethodne godine (35% i 30% u 2017.g., 41% i 36% u 2018.g.).

Tijekom 2018.g. registrirano je 36 izolata –igela, –to je znatno vi–e negoli prethodnih godina. Ve ina (35) izolata pripada vrsti *Shigella sonnei* i potje e iz 3 centra, a jedan izolat vrsti *Shigella flexneri*. Iako je zbog epidemiolo–ke povezanosti i malog broja izolata te–ko govoriti o stopama rezistencije, rezistencija je visoka na ampicilin (58%), ko-amoksiklav (42%), ciprofloksacin (47%) i kotrimoksazol (72%), a ni ove godine rezistencija na cefalosporine tre e generacije nije zabilježena.

Stope rezistencije se kod anaerobnih bakterija nisu zna ajnije mijenjale. Me u gram-negativnim anaerobima rezistencija je visoka na penicilin (79%) i klindamicin (32%), a kod gram-pozitivnih anaeroba rezistencija je visoka na metronidazol (55%), a i na klindamicin iznosi 19%. Rezistencija na ko-amoksiklav, piperacilin/tazobaktam i ertapenem je niska (5%).

DISCUSSION

Group A streptococcus (GAS) is the most common agent causing bacterial sore throat and it also 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 infections. Macrolides are alternative therapy for sore throat in patients with hypersensitivity to penicillin. Resistance to macrolides in GAS in 2018 (10%) is slightly higher than in the previous years (7% in 2017 and 2016, 9% in 2015 and 2014, 10% in 2013, 9% in 2012, 7% in 2011, 8% in 2010, 9% in 2009, and 13% in 2008). Resistance to clindamycin is also a bit higher (constitutive 4% and inducible 5%). 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 even for infections caused by GAS with inducible clindamycin resistance.

Respiratory tract infections are most commonly caused by viruses but acute otitis media, sinusitis and pneumonia may also be caused by bacteria such as pneumococci, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. These bacteria are classified as respiratory pathogens but are 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 microbiota. Non-invasive pneumococci often have higher resistance rates than invasive isolates. Resistance in invasive isolates is described in a separate chapter of this publication and is more relevant for choosing adequate empirical antibiotic therapy. Resistance rates in all site isolates are, however, important for epidemiological surveillance and can indicate trends in antibiotic resistance. In Croatia, penicillin resistance in pneumococci is still low (3% in 2018, 2% in 2017) and parenteral penicillin is still a drug of first choice for treating pneumococcal pneumonia. Empirical therapy of pneumonia should, however, include higher penicillin dosing to achieve efficacy against pneumococci susceptible only with increased exposure. Until 2019 such isolates were categorised as intermediate but in 2019 EUCAST changed the term intermediate into susceptible, increased exposure, suggesting that these isolates are still treatable with the tested antibiotic but exposure to the drug should be increased. In case of pneumococci and penicillin this could be easily achieved by increasing the penicillin dosing. The rate of penicillin susceptible, increased exposure pneumococcal isolates in 2018 was 17% which is similar to the rates recorded in previous years (21% in 2017). Infections caused by penicillin susceptible, increased exposure pneumococci cannot be treated with oral penicillin and in case they involve central nervous system they cannot be treated with parenteral penicillin either. However, pneumonia caused by such pneumococci 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 2018, 98% of pneumococci have penicillin MIC ≥ 2.0 mg/L and will be covered by 6x2.4g (6x4MIU) dosing, 95% have penicillin MIC ≤ 1.0 mg/L and will be covered by 4x2.4g (4x4MIU) or 6x1.2g (6x2MIU)

dosing and 90% have penicillin MIC ≤ 0.5 mg/L and will be covered by 4x1.2g (4x2MIU) dosing. Due to the better pharmacodynamic characteristics and good activity against pneumococci and haemophilus amoxicillin / ampicillin is used as a first line treatment of acute otitis media, sinusitis and pneumonia more frequently than penicillin. In 2018, 90% of pneumococci were treatable with standard oral amoxicillin dosing of 3x500mg. Increased dose of 3x750mg or 3x1000mg covers 94% of pneumococci and parenteral ampicillin covers 97% of pneumococci. Oral and parenteral ampicillin / amoxicillin are thus suitable first line antibiotics for empirical therapy of respiratory tract infections. Ampicillin resistance in *H.influenzae* is, unfortunately, over 20% in the past few years (14% in 2014, 20% in 2015, 24% in 2016 and 2017, 22% in 2018). When switching to EUCAST standards we started to detect more isolates with borderline resistance mediated by modification of the target PBP molecules, which possibly leads to a slight overestimation of clinical resistance. EUCAST standards imply that even susceptible isolates need to be treated with higher doses of oral amoxicillin (3x750mg or 3x1000mg). Pneumococcal resistance rates to macrolides (31%), co-trimoxazole (20%) and tetracycline (19%) are similar to the last year rates (32%, 22% and 19%). 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, 23% in 2016, 22% in 2017, 20% in 2018). Resistance of pneumococci to respiratory quinolones is still low (<1%).

Staphylococcus aureus is a major skin and soft tissue pathogen and hence the major causative agent of surgical site infections. Penicillin resistance got widely spread already in the 1940s and today only rare isolates demonstrate susceptibility to penicillin. Apart from common penicillin resistance and moderate macrolide (14%) and clindamycin (11%) resistance methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) do not demonstrate remarkable resistance rates to other antistaphylococcal antibiotics. 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. After 2008 there was a decrease in MRSA rates that reached 12% in 2013 and 2014, but since 2015 MRSA rates started to increase again (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, 16% in 2016, 15% in 2017, 16% in 2018). An increasing trend in MRSA isolates with inducible clindamycin resistance was stopped in 2018 (16% in 2014, 21% in 2015, 28% in 2016, 32% in 2017, 26% in 2018). 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, 32% in 2016, 23% in 2017, 18% in 2018). Resistance to linezolid and vancomycin was not recorded. Vancomycin MIC distribution is similar to previous year values. The rate of isolates showing MIC of 2.0 mg/L was 10% in 2018, 9% in 2017, 8% in 2016, 7% in 2015, 16% in 2014 and 20% in 2013. For the first time data for ceftaroline were collected and resistance in MRSA isolates was 5% with another 7% of isolates being susceptible with increased exposure.

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 but a combination of aminoglycosides with ampicillin or glycopeptides is considered to have synergistic effect in treating infections caused by wild type enterococci. Aminoglycosides should not be used in isolates with high level aminoglycoside resistance, not even in combination with other antibiotics. High level aminoglycoside resistance rate is 25% in *E.faecalis* and 51% in *E.faecium* which is similar to the previous year results. Resistance to vancomycin is still rare in *E.faecalis* (<1%). Resistance to vancomycin in *E.faecium* is 18% which is in line with high rates reported in the past few years (1% in 2012, 5% in 2013, 7% in 2014, 15% in 2015, 17% in 2016, 16% in 2017, 18% in 2018). Since 2015 vancomycin resistant *E. faecium* (VRE) strains began to rise but also they started to be reported from many regions, not just from Zagreb hospitals as was the case initially. In 2014 EUCAST introduced testing susceptibility to fluoroquinolones in enterococci and using norfloxacin disk as an indicator of susceptibility to ciprofloxacin and levofloxacin. Quinolones are to be used to treat

enterococci only in case of uncomplicated urinary tract infections (UTI). Quinolone resistance in *E.faecalis* (22%) and *E.faecium* (85%) is similar to previous year rates (22% and 75%). Uncomplicated UTI caused by *E.faecalis* can be treated with nitrofurantoin which demonstrates low resistance rate (1%) for *E.faecalis*.

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. Enterobacterales are essential part of the normal human microbiota and clinical significance of finding these bacteria in primarily unsterile samples should be carefully interpreted. 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* is high and in 2018 it is 50%, similar as in the previous years. Amoxicillin with clavulanic acid, on the other hand, is still highly 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 susceptibility 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, 10% in 2016, 2017 and 2018) but did change significantly if using breakpoints for other infections (16% in 2014 and 2015, 15% in 2016, 2017 and 2018). Resistance to 3rd generation cephalosporins (6% to 9%) is the same as in the previous year and ceftaroline resistance, monitored for the first time in 2018, shows similar rate (10%). New cephalosporin combinations with beta-lactamase inhibitors, ceftazidime / avibactam and ceftolozane / tazobactam demonstrate high efficacy against ESBL strains so resistance of *E.coli* to these agents is very low (0% and 1%). This equals the efficacy of carbapenems (0% of resistance) and is slightly better than efficacy of piperacillin / tazobactam (2% resistance). Quinolone resistance is the same as in the last year (14% in 2012 and 2013, 17% in 2014, 18% in 2015, 19% in 2016, 20% in 2017 and 2018). Resistance rates to co-trimoxazole (26%), gentamicin (8%), amikacin (1%) and nitrofurantoin (3%) are similar or identical to the previous year rates. For the first time data were collected for fosfomycin (1% resistance) and nitroxoline (0% resistance).

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 has already reached high rates and in 2018 resistance to ampicillin is 49%, co-amoxiclav 24%, piperacillin/tazobactam 1%, 3rd generation cephalosporins 18% to 20% which is similar to the last year results. Resistance to cefepime was usually <5% which indicated AmpC beta-lactamases as dominant resistance mechanism. In 2018 resistance to cefepime is somewhat higher (9%) and resistance to the new cephalosporin formulations was 1% for ceftazidime / avibactam, 10% for ceftolozane / tazobactam and 21% for ceftaroline. Resistance rates to ciprofloxacin (30%), gentamicin (24%), amikacin (13%) and co-trimoxazole (42%) are similar to previous year rates. 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.

Klebsiella and *Enterobacter* spp. usually cause healthcare associated infections 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 and 4th generation cephalosporins (29% cefepime to 34% ceftriaxone and cefixime) and co-amoxiclav (38%) is similar to previous year results. Among the newly tested cephalosporins resistance to ceftaroline was 39%, similar to the 3rd generation cephalosporin resistance rates, resistance to ceftolozane / tazobactam was 20%, similar to piperacillin / tazobactam resistance rate and ceftazidime / avibactam showed very low resistance (2%) which indicates high

efficacy of this agent against isolates that produce both ESBL and AmpC enzymes and also a significant portion of carbapenemase producing isolates (KPC, OXA-48). In 2014 the number of carbapenem resistant klebsiellae for the first time reached the level visible as 1% resistance to imipenem and meropenem and in 2017 these rates raised to 2% resistant and 2% susceptible, with increased exposure to meropenem. Due to the fact that not all laboratories tested the new cephalosporins the first year that they were included in the surveillance and considering that resistance to both ceftazidime / avibactam and carbapenems is very low it is not possible to reliably compare efficacy of these agents but there are indications that ceftazidime / avibactam may be the most effective antibiotic against klebsiellas in which carbapenemase production is increasing.

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 the 3rd generation cephalosporins but resistant derepressed mutants that hyperproduce AmpC cephalosporinases often emerge during therapy with these agents. The rates of mutants showing resistance to the 3rd and 4th generation cephalosporins (10% cefepime to 25% cefixime) are somewhat lower compared to the previous year (16% and 32%) but resistance to carbapenems that was first visible (1%) in 2013 remained low (1% resistance and 1% susceptible with increased exposure to imipenem and meropenem) in 2018. Again, comparison of efficacy between the new cephalosporin formulations and other beta-lactams is biased by the uneven number of isolates tested this year but it could be noted that resistance to ceftaroline (27%) correspond to the higher values within the range of resistance rates to the 3rd generation cephalosporins. The primary advantage of ceftolozane / tazobactam is activity against pseudomonas and ESBL producing enterobacteriales which is more frequently seen in *K.pneumoniae* and *E.coli* than in the enterobacter group but we may note that ceftolozane resistance (11%) is similar to the resistance to cefepime (10%) and piperacillin / tazobactam (9%). Resistance to ciprofloxacin (13%), gentamicin (12%) and co-trimoxazole (15%) did not change significantly as compared to the previous year.

Multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa*, especially carbapenem resistant isolates present a major problem in Croatia for many years. Resistance and susceptibility with increased exposure rates to imipenem (17% and 2%) and meropenem (17% and 4%) are identical to the last year rates. With the exception of cefepime which shows a somewhat increased resistance rate (9% in 2017, 12% in 2018) resistance to other antibiotics did not change much and is as follows: piperacillin/tazobactam (8%), ceftazidime (16%), ciprofloxacin (25%), gentamicin (19%), amikacin (8%). In 2018 two new antipseudomonal antibiotics were included in surveillance, ceftolozane / tazobactam and ceftazidime / avibactam. Pilot study with ceftolozane / tazobactam and *P.aeruginosa* in 2016 demonstrated ceftolozane / tazobactam susceptibility rate of 94% and susceptibility in 2018 was 96%. The major advantage of this antibiotic is its stability against AmpC beta-lactamases produced by *P.aeruginosa* and high affinity for pseudomonal penicillin binding molecules (PBP). Ceftazidime / avibactam possesses stability against a wide range of beta-lactamases including AmpC enzymes that are crucial in mediating resistance to cephalosporins and carbapenems in *P.aeruginosa* which is reflected in high susceptibility rate of 96% and makes it an excellent drug for *P.aeruginosa* infections in Croatia.

Carbapenem resistance in *A. baumannii* has rapidly spread throughout Croatia since 2008 and in 2018 resistance rates to imipenem and meropenem (90%) are still extremely high and similar to the last year results. 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 in Croatia, so in Croatia

American standards are used to test and interpret susceptibility of acinetobacter to ampicillin sulbactam. Non-susceptibility to ampicillin/sulbactam is maintained at high rates (33% in 2013, 43% in 2014, 55% in 2015, 49% in 2016, 48% in 2017, 56% in 2018).

Susceptibility to colistin can only be detected by MIC test, so it is determined only in pseudomonas and acinetobacter isolates resistant to carbapenems. Colistin resistance has been recorded in 5% of carbapenem resistant *P.aeruginosa* and 1% of carbapenem resistant *A.baumannii*.

Ampicillin resistance in salmonellae exceeded 10% in 2014 (10% in 2014, 16% in 2015, 14% in 2016, 13% in 2017, 15% in 2018). ESBL isolates are still rare among salmonellae and in 2018 resistance to ceftazidime and ceftriaxone was <1%. Resistance to co-amoxiclav (5%), co-trimoxazole (3%) and ciprofloxacin (4%) is still low and identical or similar 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 the quinolones (ciprofloxacin) which resulted in a ciprofloxacin resistance rate of 2% in 2014, 4% 2015, 3% in 2016, 4% in 2017 and 2018.

Susceptibility rates in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* were first reported in 2013. Resistance to ciprofloxacin is still increasing (52% and 50% in 2015, 60% for both species in 2016, 69% and 66% in 2017, 78% and 76% in 2018). Resistance to erythromycin (1% for both species) is still low and resistance to tetracycline somewhat higher than last year (35% and 30% in 2017, 41% and 36% in 2018).

During 2018, 36 shigella isolates were reported which is significantly more than in the previous years. The majority (35) of isolates belong to *Shigella sonnei* and originate from 3 centers and one isolate belongs to *Shigella flexneri*. Because of the epidemiological link and low number of isolates it is difficult to express reliable resistance rates but the results suggest high resistance rate to ampicillin (58%), co-amoxiclav (42%), ciprofloxacin (47%) and co-trimoxazole (72%) and again this year no resistance to 3rd generation cephalosporins was recorded.

Resistance rates in anaerobic bacteria did not change significantly. Among gram-negative anaerobes resistance is high to penicillin (79%) and clindamycin (32%), and in gram-positive anaerobes high resistance is recorded for metronidazole (55%) and resistance to clindamycin is 19%. Resistance to co-amoxiclav, piperacillin/tazobactam and ertapenem is low (<5%).

LEGENDA ZA TABLICE / LEGEND TO TABLES :

Šifra / code	USTANOVE / CENTERS
BJ ZZJZ	ZZJZ Bjelovarsko-bilogorske flupanije, Bjelovar
ČK ZZJZ	ZZJZ Me imurske flupanije, akovec
DU ZZJZ	ZZJZ Dubrova ko-neretvanske flupanije, Dubrovnik
GS ZZJZ	ZZJZ Li ko-senjske flupanije, Gospi
IG ZZJZ	ZZJZ Zagreba ke flupanije, Ivani Grad
KA OB	Op a bolnica Karlovac, Karlova ka flupanija
KA ZZJZ	ZZJZ Karlova ke flupanije, Karlovac
KC ZZJZ	ZZJZ Koprivni ko-krifleva ke flupanije, Koprivnica
KR ZZJZ*	ZZJZ Krapinsko-zagorske flupanije , Krapina
KT MAGD.	Klinika za kardiovaskularne bolesti «Magdalena», Krapinske Toplice
NG OB	Op a bolnica Nova Gradi-ka, Brodsko-posavska flupanija
OG OB	Op a bolnica Ogulin, Karlova ka flupanija
OS ZZJZ	ZZJZ Osje ko-baranjske flupanije, Osijek
PK ZZJZ	Op a flupanijska bolnica, Pakrac i bolnica hrvatskih veterana
PU ZZJZ	ZZJZ Istarske flupanije, Pula
PŽ OŽB	Op a flupanijska bolnica Poflega, Pofle-ko-slavonska flupanija
PŽ ZZJZ	ZZJZ Pofle-ko-slavonske flupanije, Poflega
RI KBC	Klini ki bolni ki centar Rijeka, Rijeka
RI NZZJZ	Nastavni ZZJZ Primorsko-goranske flupanije, Rijeka
SB ZZJZ	ZZJZ Brodsko-posavske flupanije, Slavonski Brod
SK ZZJZ	ZZJZ Sisa ko-moslava ke flupanije, Sisak
ST KBC	Klini ki bolni ki centar Split, Split
ST NZZJZ	Nastavni ZZJZ Splitsko-dalmatinske flupanije, Split
ŠI ZZJZ	ZZJZ TŸbensko-kninske flupanije, TŸbenik
VK ZZJZ	ZZJZ Vukovarsko-srijemske flupanije, Vinkovci
VT ZZJZ	ZZJZ «Sveti Rok», Viroviti ko-podravske flupanije, Virovitica
VŽ ZZJZ**	ZZJZ Varafldinske flupanije, Varafldin
ZD ZZJZ	ZZJZ Zadarska flupanije, Zadar
ZG KBC***	Klini ki bolni ki centar «Zagreb», Zagreb
ZG KBD	Klini ka bolnica «Dubrava», Zagreb
ZG KBM****	Klini ka bolnica «Merkur», Zagreb
ZG KBCSM*****	Klini ki bolni ki centar «Sestre milosrdnice», Zagreb
ZG KZT	Klinika za traumatologiju, Zagreb
ZG KIB	Klinika za infektivne bolesti «Dr. F. Mihaljevi », Zagreb
ZG NZZJZ	Nastavni ZZJZ grada Zagreba, Zagreb
ZG HZZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb
ZG KDB	Klinika za dje je bolesti Zagreb, Zagreb
ZG KBSD	Klini ka bolnica «Sveti Duh», Zagreb

* uklju uje podatke i za: Op u bolnicu Zabok

** uklju uje podatke i za: Bolnicu za plu ne bolesti i TBC, Klenovnik

*** uklju uje podatke i za: Kliniku za plu ne bolesti ōJordanovacō, Zagreb

**** uklju uje podatke i za: Sveu ili-nu Kliniku za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma ōVuk Vrhovacō, Zagreb

***** uklju uje podatke i za: Institut za tumore, Zagreb

ANTIBIOTICI / ANTIBIOTICS:

P parenteral	<i>penicillin parenteral</i>
P oral	<i>penicillin oral</i>
AMP	<i>ampicillin</i>
AMP parenteral	<i>ampicillin parenteral</i>
AMX oral	<i>amoxicillin oral</i>
AMC	<i>amoxicillin + clavulanic acid</i>
AMC u	<i>amoxicillin + clavulanic acid uncomplicated urinary tract infection</i>
SAM	<i>ampicillin + sulbactam</i>
FOX	<i>cefoxitin</i>
CN	<i>cefalexin (I. gen. cephalosporins)</i>
CXM	<i>cefuroxime (II. gen. cephalosporins)</i>
CXM parenteral	<i>cefuroxime parenteral</i>
CXM oral	<i>cefuroxime oral</i>
CAZ	<i>ceftazidime (III. gen. cephalosporins)</i>
CRO	<i>ceftriaxone (III. gen. cephalosporins)</i>
CTB	<i>ceftibuten (III. gen. cephalosporins)</i>
CFM	<i>cefixime (III. gen. cephalosporins)</i>
CFEP	<i>cefepime (IV. gen. cephalosporins)</i>
CZA	<i>ceftazidime/avibactam</i>
C/T	<i>ceftolozane/tazobactam</i>
CPT	<i>ceftaroline</i>
PTZ	<i>piperacillin/tazobactam</i>
ERT	<i>ertapenem</i>
IMP	<i>imipenem</i>
MER	<i>meropenem</i>
E	<i>erythromycin</i>
AZM	<i>azithromycin</i>
CLR	<i>clarythromycin</i>
CC	<i>clindamycin</i>
TE	<i>tetracycline</i>
SXT	<i>co-trimoxazole</i>
NF	<i>nitrofurantoin</i>
VA	<i>vancomycin</i>
RIF	<i>rifampicin</i>
CIP	<i>ciprofloxacin</i>
NOR	<i>norfloxacin</i>
NOR screen	<i>norfloxacin -indikator rezistencije na kinolone /quinolone resistance indicator</i>
GM	<i>gentamicin</i>
GM30	<i>gentamicin "high level resistance"</i>
NT	<i>netilmicin</i>
AN	<i>amikacin</i>
MUP	<i>mupirocin</i>
MTZ	<i>metronidazole</i>
MOX	<i>moxifloxacin</i>
LZD	<i>linezolid</i>
NA	<i>nalidixic acid</i>
COL	<i>colistin</i>
TGC	<i>tigecycline</i>
FOT	<i>fosfomicin</i>
NIB	<i>nitroxolin</i>

UK = ukupan broj izolata / total number of isolates

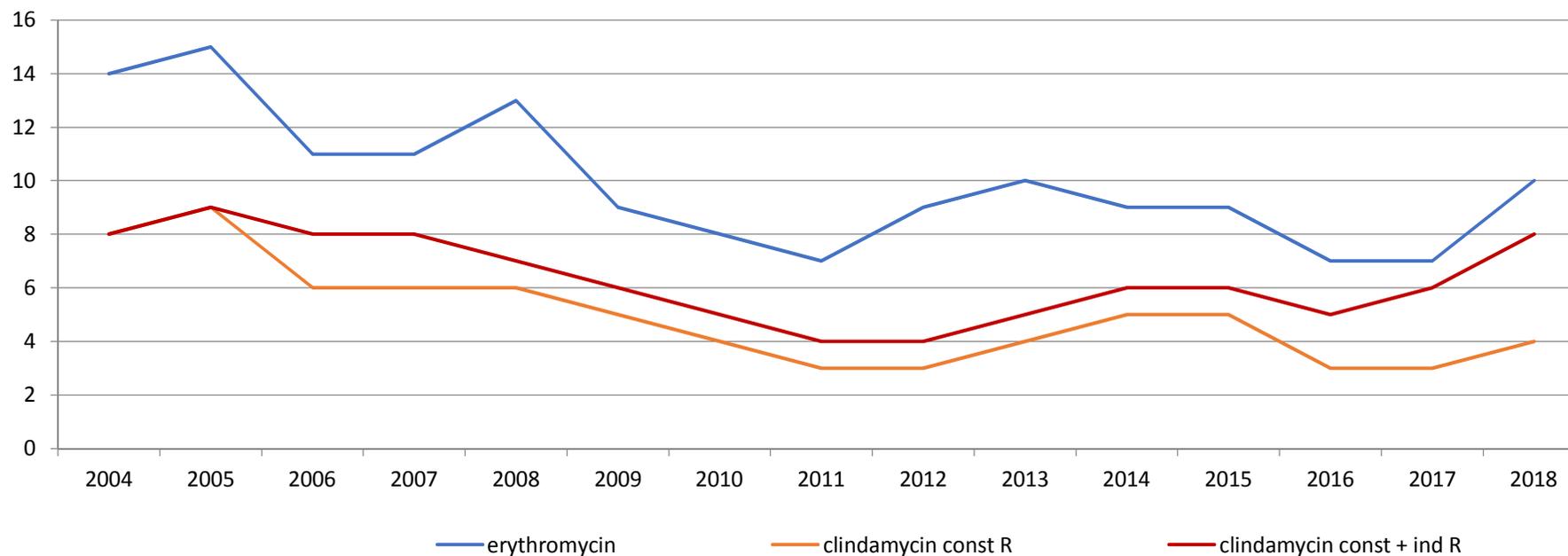
No = broj izolata / number of isolates

I% = % intermedijarnih izolata / % of intermediate isolates

R% = % rezistentnih izolata / % of resistant isolates

Beta-hemolitički streptokok grupe A / *Group A streptococcus*

rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 2004. - 2018.



Clindamycin const R = konstitutivna rezistencija na klindamicin / *constitutive clindamycin resistance*

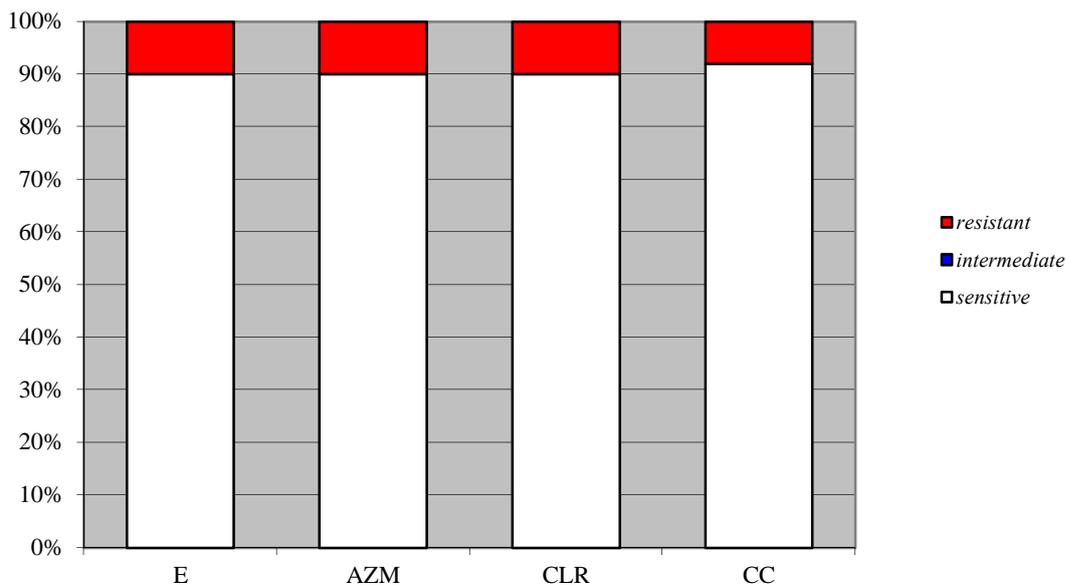
Clindamycin const + ind R = ukupna (konstitutivna + inducibilna) rezistencija na klindamicin / *total (constitutive + inducible) clindamycin resistance*

Beta-hemolitički streptokok grupe A / *Group A streptococcus*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2018.,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

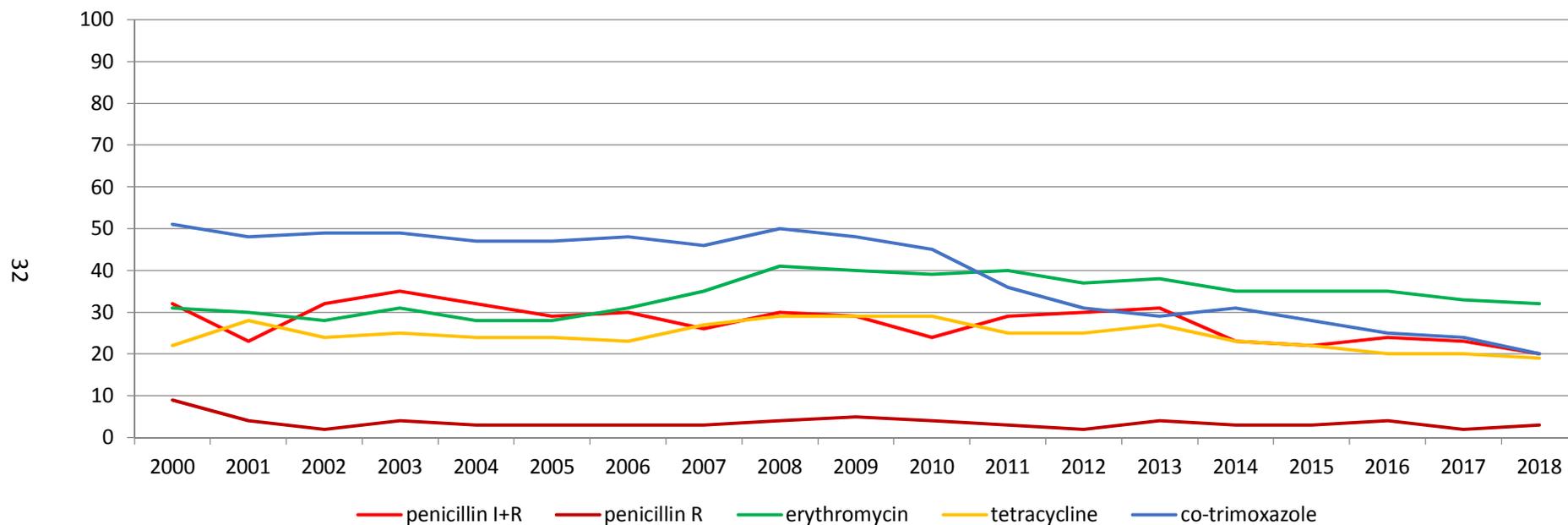
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Erythromycin	10 709	10 (0)	0 (0) - 65 (0)
Azithromycin	10 709	10 (0)	0 (0) - 65 (0)
Clarythromycin	10 709	10 (0)	0 (0) - 65 (0)
Clindamycin	10 708	8 (0)	
constitutive		4	0 - 12
inducible		5	0 - 64

*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

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.



R = visoka rezistencija / high level resistance

I = intermedijarna rezistencija / intermediate resistance

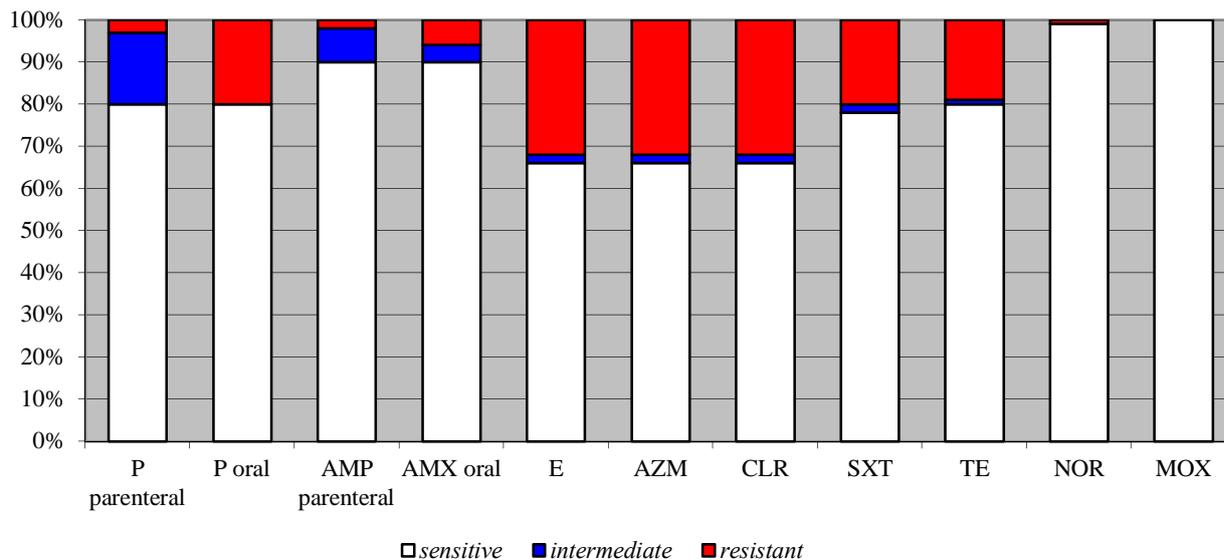
Streptococcus pneumoniae

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 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	2 031	3 (17)	0 (0) - 11 (43)
Penicilin oral	2 031	20 (0)	0 (0) - 55 (0)
Ampicillin parenteral	1 722	2 (8)	0 (0) - 8 (23)
Amoxicillin oral	1 722	6 (4)	0 (0) - 30 (9)
Erythromycin/Azithromycin/ Clarythromycin	2 028	32 (2)	0 (0) - 53 (0)
Co-trimoxazole	2 029	20 (2)	0 (0) - 45 (2)
Tetracycline	1 884	19 (1)	0 (0) - 42 (0)
Norfloxacin	2 030	1 (0)	0 (0) - 11 (0)
Moxifloxacin	1 742	0 (0)	0 (0) - 1 (0)

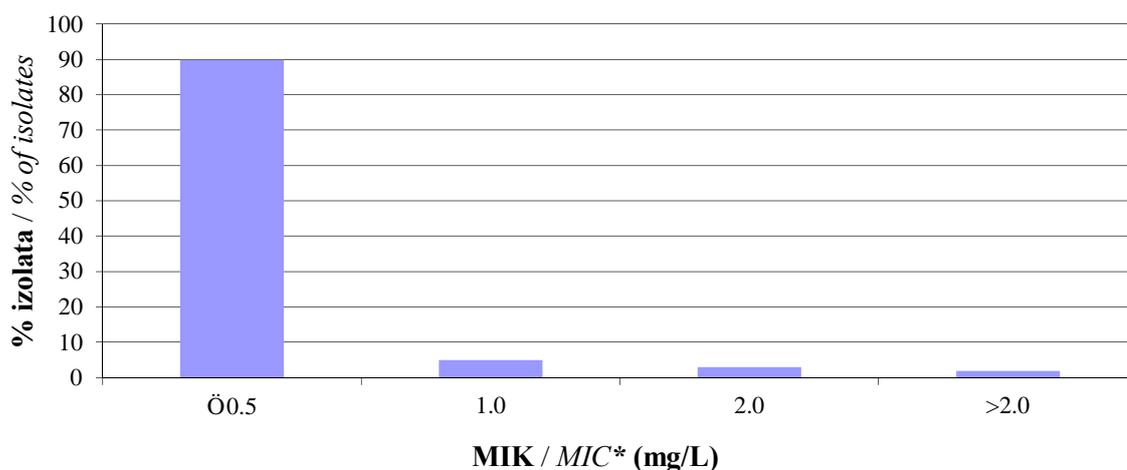
* rezultati centara s malim brojem izolata (<32) nisu uzeti u obzir /
 results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration

33



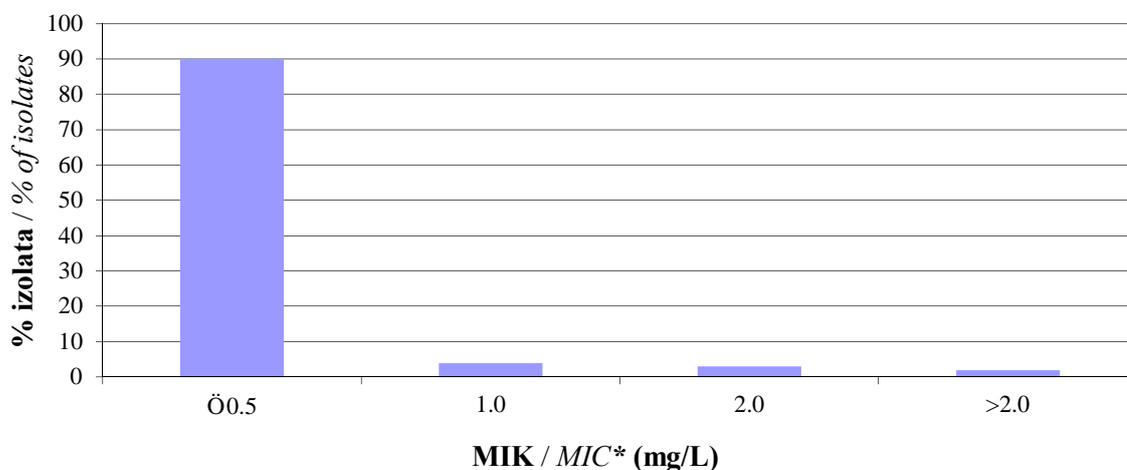
Streptococcus pneumoniae

Distribucija MIK-ova penicilina, (1 931 *S. pneumoniae* izolata) /
Penicillin MIC distribution, (1 931 *S. pneumoniae* isolates), 1.10. ó 31.12. 2018.



*MIK = minimalna inhibitorna koncentracija / MIC = minimal inhibitory concentration

Distribucija MIK-ova ampicilina, (1 722 *S. pneumoniae* izolata) /
Ampicillin MIC distribution, (1 722 *S. pneumoniae* isolates), 1.10. ó 31.12. 2018.



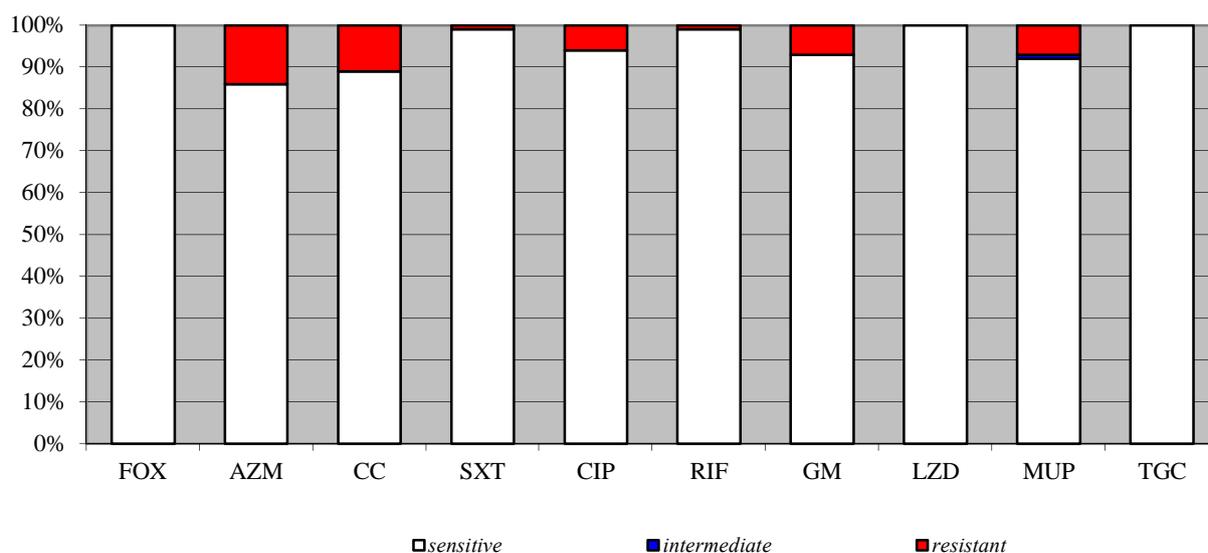
*MIK = minimalna inhibitorna koncentracija / MIC = minimal inhibitory concentration

Staphylococcus aureus / MSSA

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

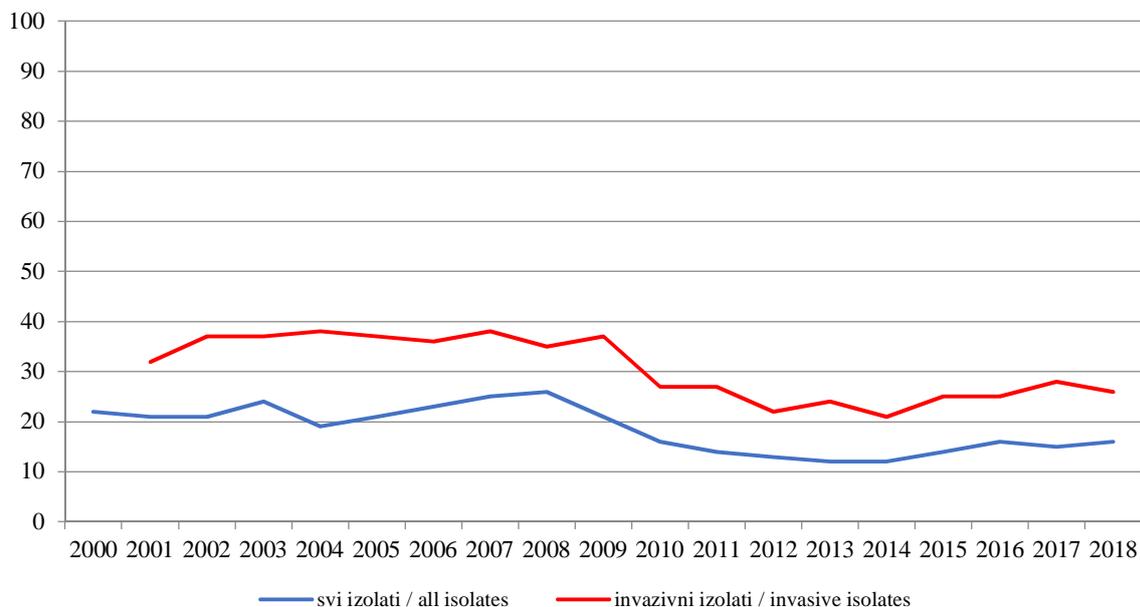
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Cefoxitin/ Methicillin	3 908	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Azithromycin	3 816	14 (0)	3 (0) - 28 (0)
Clindamycin	3 816	11 (0)	
constitutive		7	0 - 16
inducible		4	0 - 21
Co-trimoxazole	3 833	1 (0)	0 (0) - 4 (0)
Ciprofloxacin	3 790	6 (0)	0 (0) - 21 (0)
Rifampicin	3 708	1 (0)	0 (0) - 11 (0)
Gentamicin	3 822	7 (0)	0 (0) - 40 (0)
Linezolid	3 780	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	3 004	7 (1)	0 (0) - 20 (2)
Tigecycline	2 785	0 (0)	0 (0) - 4 (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

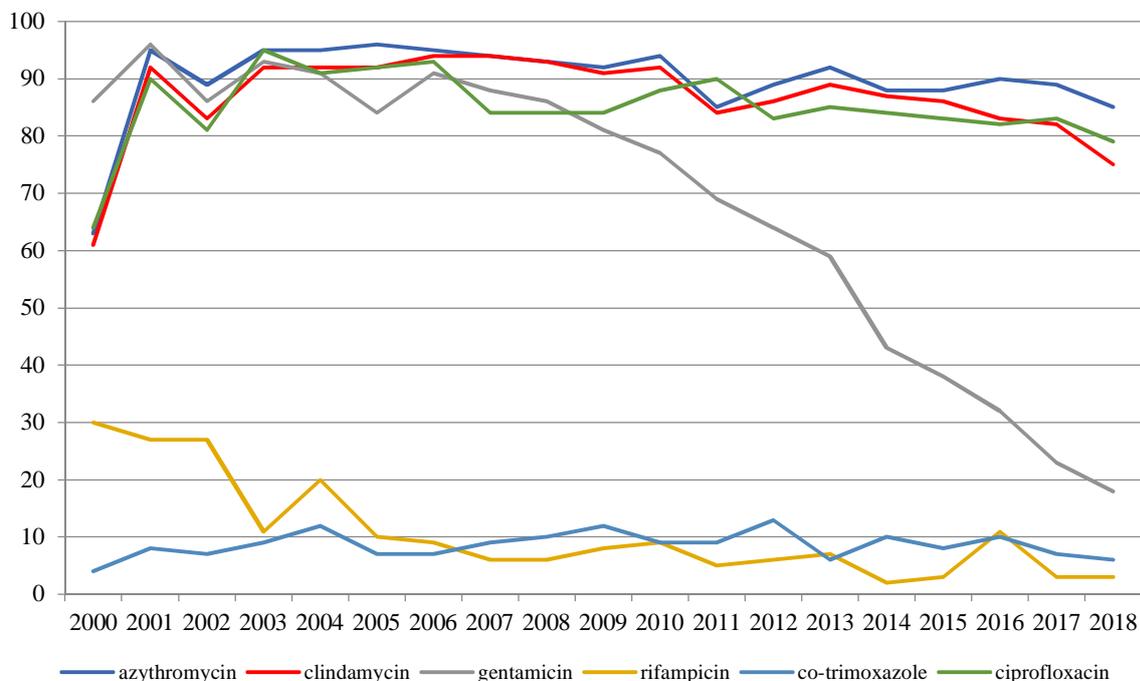


Staphylococcus aureus / MRSA

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – stope / rates, 2000. - 2018.



neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.

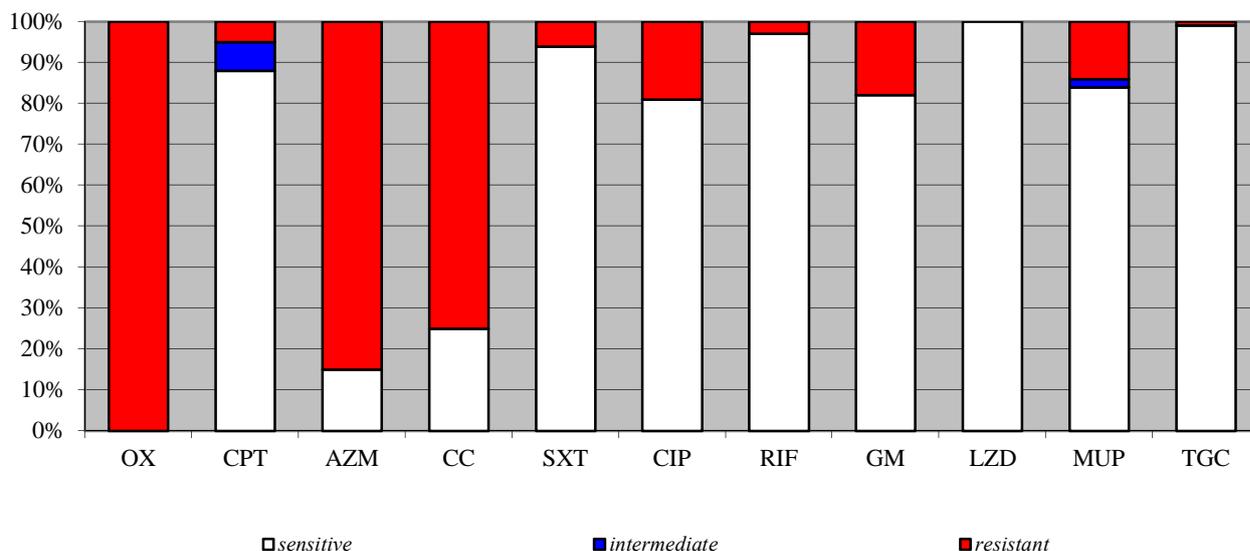


Staphylococcus aureus / MRSA

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

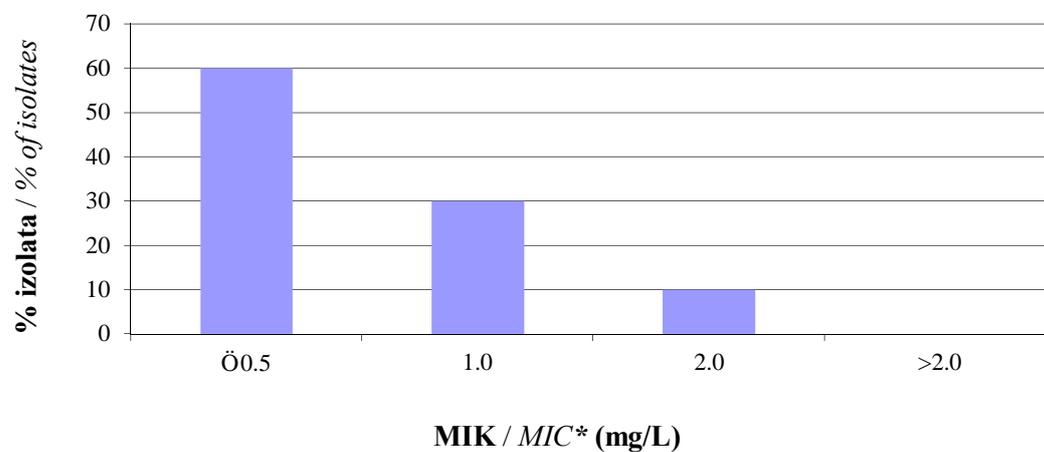
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Cefoxitin/ Methicillin	770	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Ceftaroline	443	5 (7)	0 (0) ó 11 (11)
Azithromycin	757	85 (0)	70 (0) - 95 (0)
Co-trimoxazole	757	6 (0)	0 (0) - 7 (0)
Clindamycin	757	75 (0)	83 (0) - 100 (0)
constitutive		49	20 - 81
inducible		26	5 - 65
Ciprofloxacin	753	79 (0)	14 (0) - 95 (0)
Rifampicin	748	3 (0)	0 (0) - 7 (2)
Gentamicin	757	18 (0)	0 (0) - 41 (0)
Linezolid	752	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Mupirocin	648	14 (2)	2 (0) - 30 (0)
Tigecycline	673	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Vankomicin	599	0 (0)	0 (0) ó 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, (599 MRSA izolata) /
Vancomycin MIC distribution, (599 MRSA isolates), 1.10. ó 31.12. 2018.



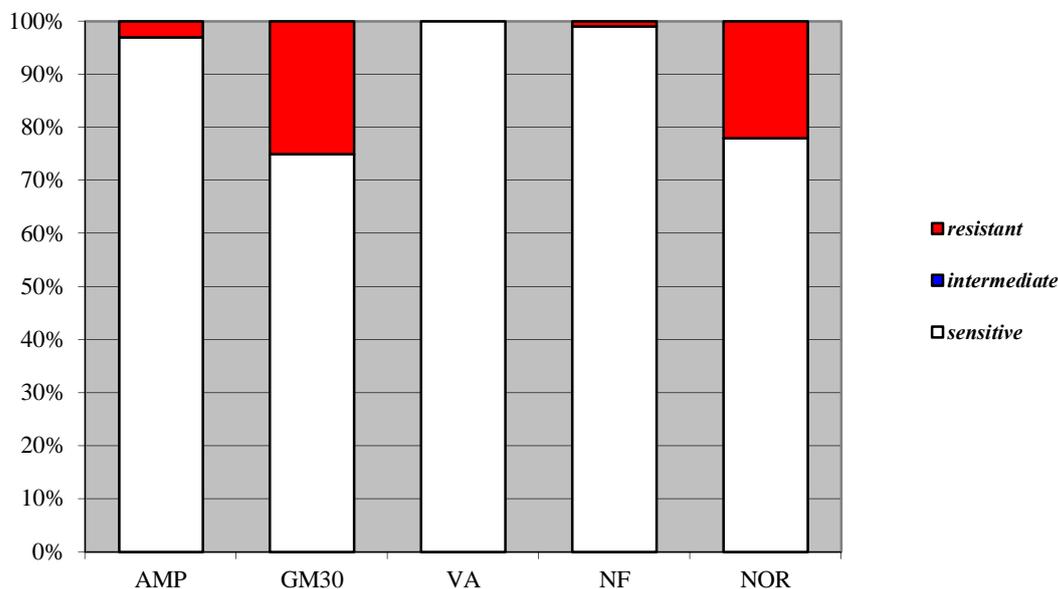
*MIK = minimalna inhibitorna koncentracija / MIC = *minimal inhibitory concentration*

Enterococcus faecalis

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

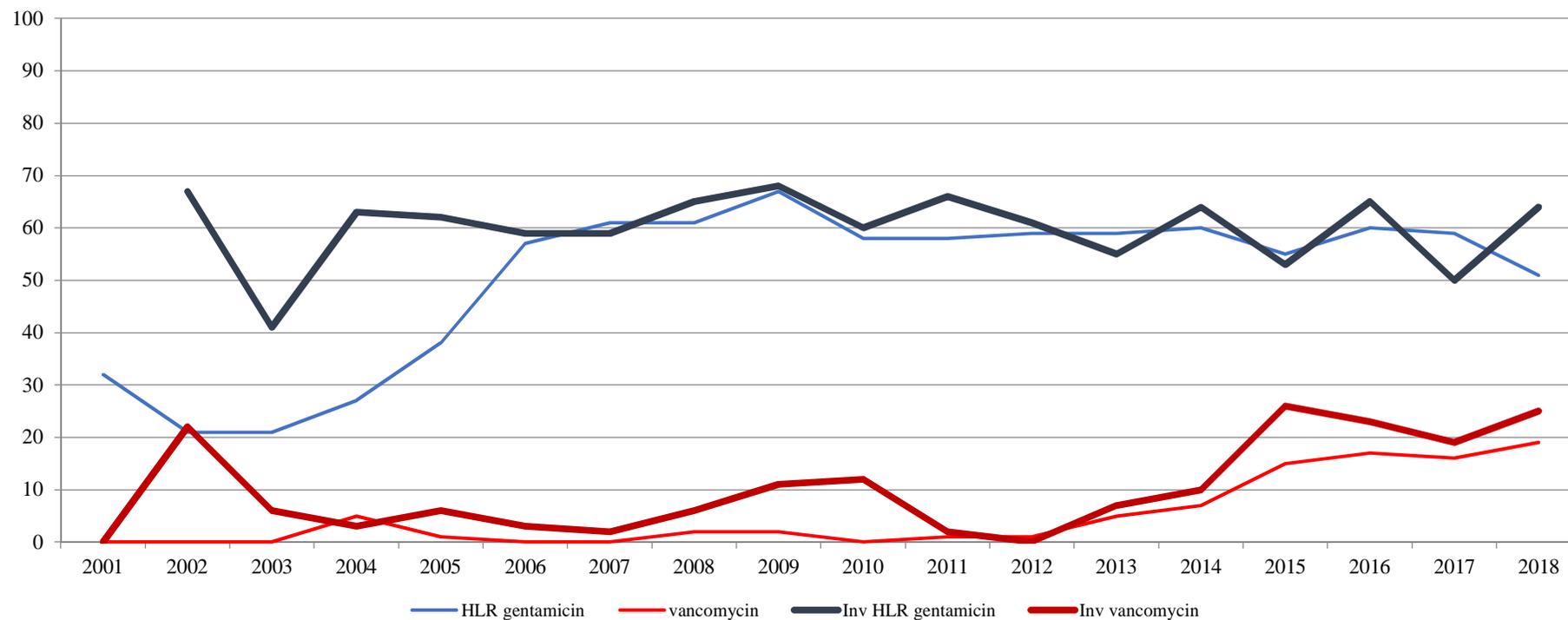
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Ampicillin	4 824	3 (0)	0 (0) - 25 (0)
Gentamicin	4 809	25 (0)	2 (0) - 50 (0)
Vancomycin	4 836	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Nitrofurantoin	4 742	1 (0)	0 (0) - 6 (0)
Norfloxacin	4 755	22 (0)	2 (0) - 41 (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

rezistencija na antibiotike u RH / resistance to antibiotics in Croatia, 2001. - 2018.



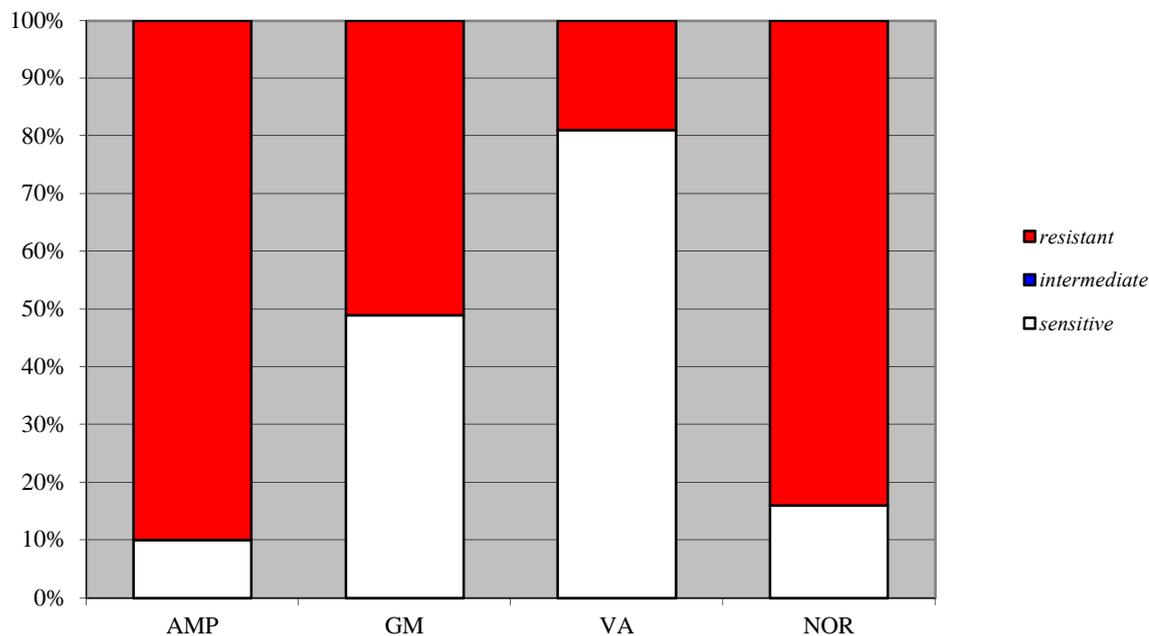
HLR gentamicin = visoka rezistencija na gentamicin / high level gentamicin resistance; Inv = invazivni izolati / invasive isolates

Enterococcus faecium

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

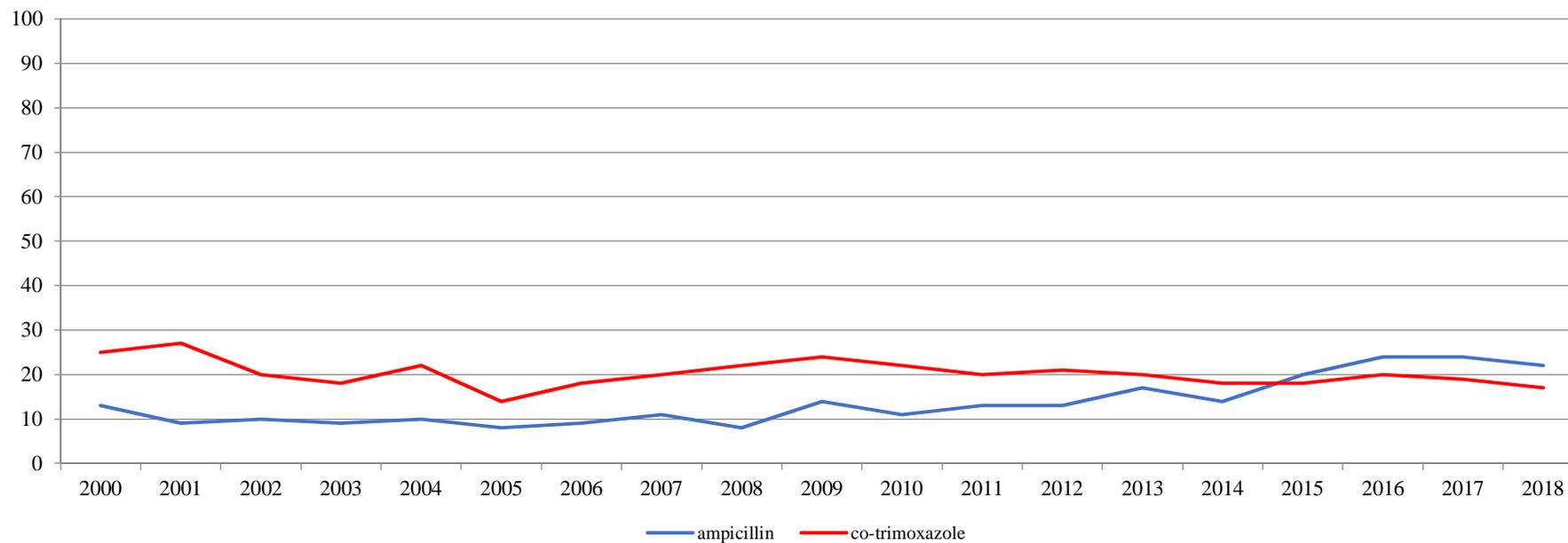
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Ampicillin	800	90 (0)	43 (0) - 100 (0)
Gentamicin	773	51 (0)	27 (0) - 81 (0)
Vancomycin	797	19 (0)	0 (0) - 66 (0)
Norfloxacin	792	84 (0)	20 (0) - 100 (0)

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



Haemophilus influenzae

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / *non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.*

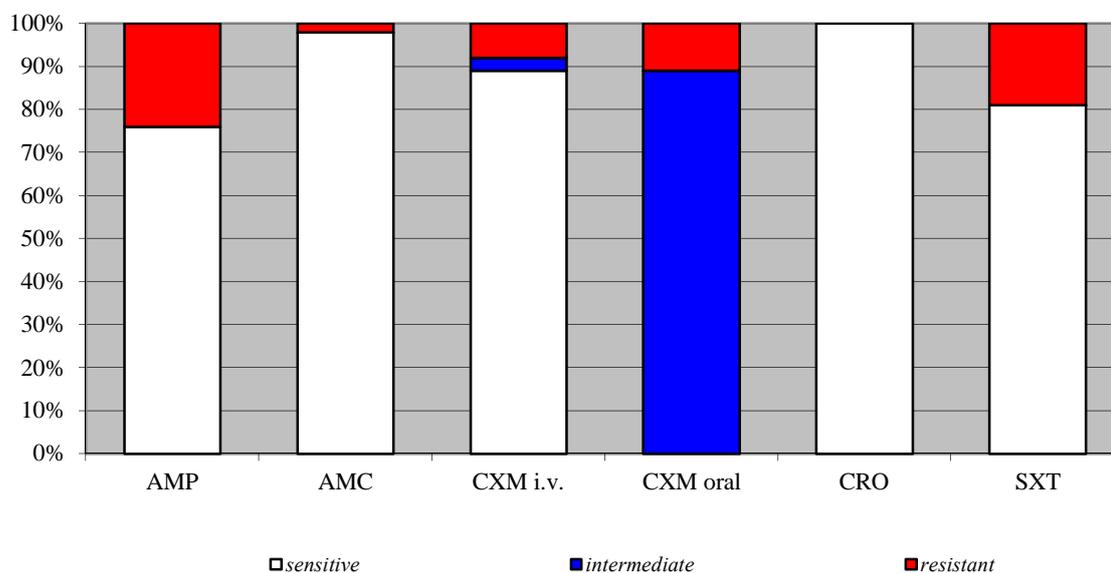


Haemophilus influenzae

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

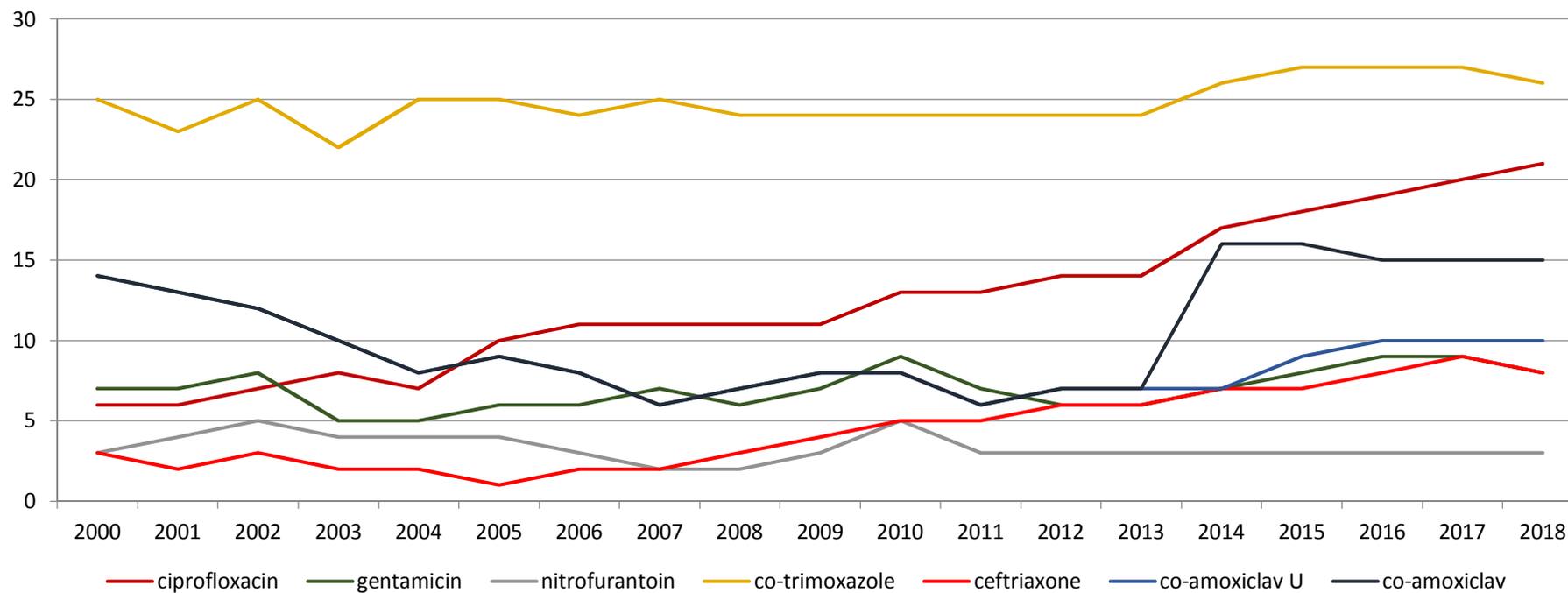
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Ampicillin	1 504	22 (0)	4 (0) - 69 (0)
Amoxicillin + clav. acid	1 503	2 (0)	0 (0) - 15 (0)
Cefuroxime i.v.	1 403	8 (4)	0 (0) - 42 (6)
Cefuroxime oral	1 403	11 (89)	0 (100) - 86 (14)
Ceftriaxone	1 255	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Co-trimoxazole	1 355	19 (0)	0 (0) - 40 (0)

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



Escherichia coli

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.



co-amoxiclav U = za nekomplikirane urinarne infekcije / for uncomplicated urinary tract infections

Escherichia coli

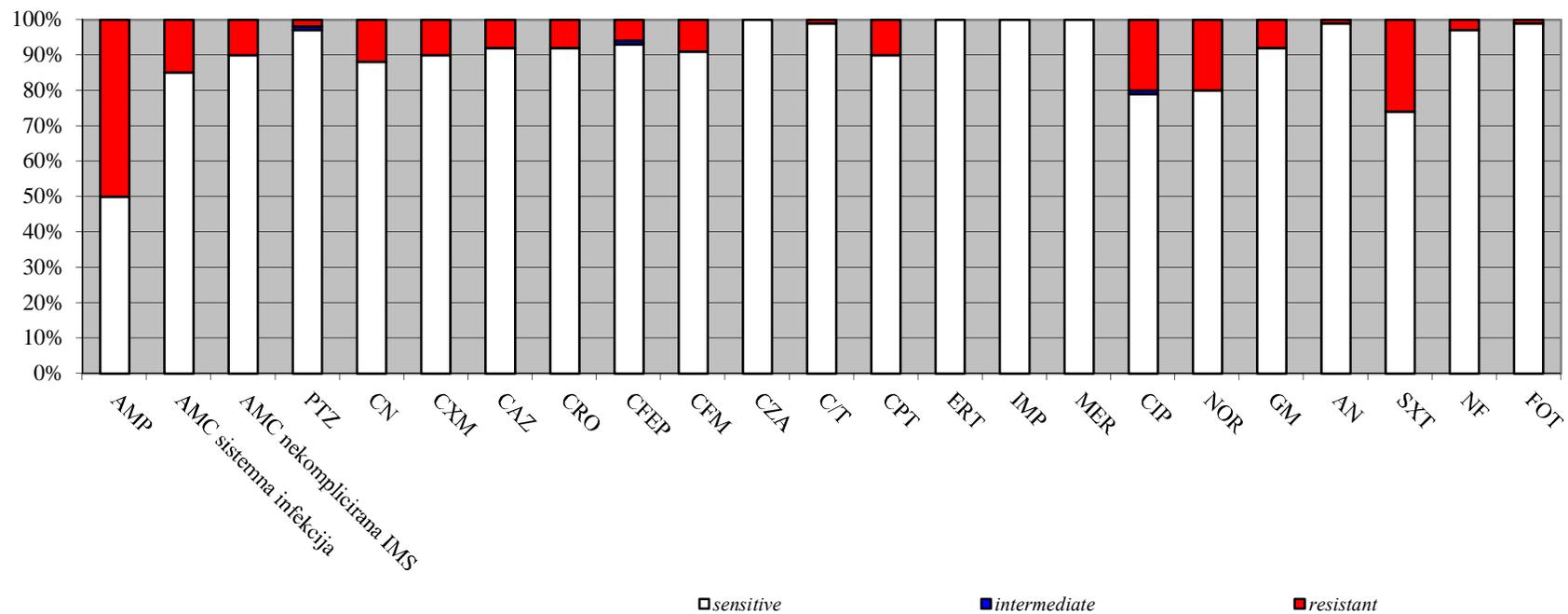
rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Ampicillin	19 412	50 (0)	35 (0) - 63 (0)
Amoxicillin + clav. acid sistemna infekcija	19 413	15 (0)	3 (0) - 34 (0)
Amoxicillin + clav. acid nekomplikirana IMS	18 826	10 (0)	2 (0) - 25 (0)
Piperacillin + tazobactam	18 496	2 (1)	0 (0) - 9 (0)
Cephalexin	18 795	12 (0)	2 (0) - 26 (0)
Cefuroxime	19 400	10 (0)	2 (0) - 17 (0)
Ceftazidime	19 405	8 (0)	2 (0) - 15 (0)
Ceftriaxone	19 405	8 (0)	1 (0) - 18 (0)
Cefepime	18 493	6 (1)	0 (0) - 16 (1)
Cefixime	18 240	9 (0)	1 (0) - 17 (0)
Ceftazidime + avibactam	10 977	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
Ceftolozane + tazobactam	12 023	1 (0)	0 (0) - 4 (0)
Ceftaroline	11 330	10 (0)	0 (0) - 18 (0)
Ertapenem	17 992	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Imipenem	18 496	0 (0)	0 (0) - 0 (1)
Meropenem	18 497	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	18 583	20 (1)	8 (0) - 41 (0)
Norfloxacin	17 901	20 (0)	8 (0) - 41 (0)
Gentamicin	19 397	8 (0)	4 (0) - 16 (2)
Amikacin	19 023	1 (0)	0 (0) - 4 (0)
Co-trimoxazole	18 560	26 (0)	18 (0) - 40 (0)
Nitrofurantoin	17 767	3 (0)	0 (0) - 10 (0)
Fosfomicin	16 804	1 (0)	0 (0) - 12 (0)
Nitroxolin	12 212	0 (0)	0 (0) - 1 (0)

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

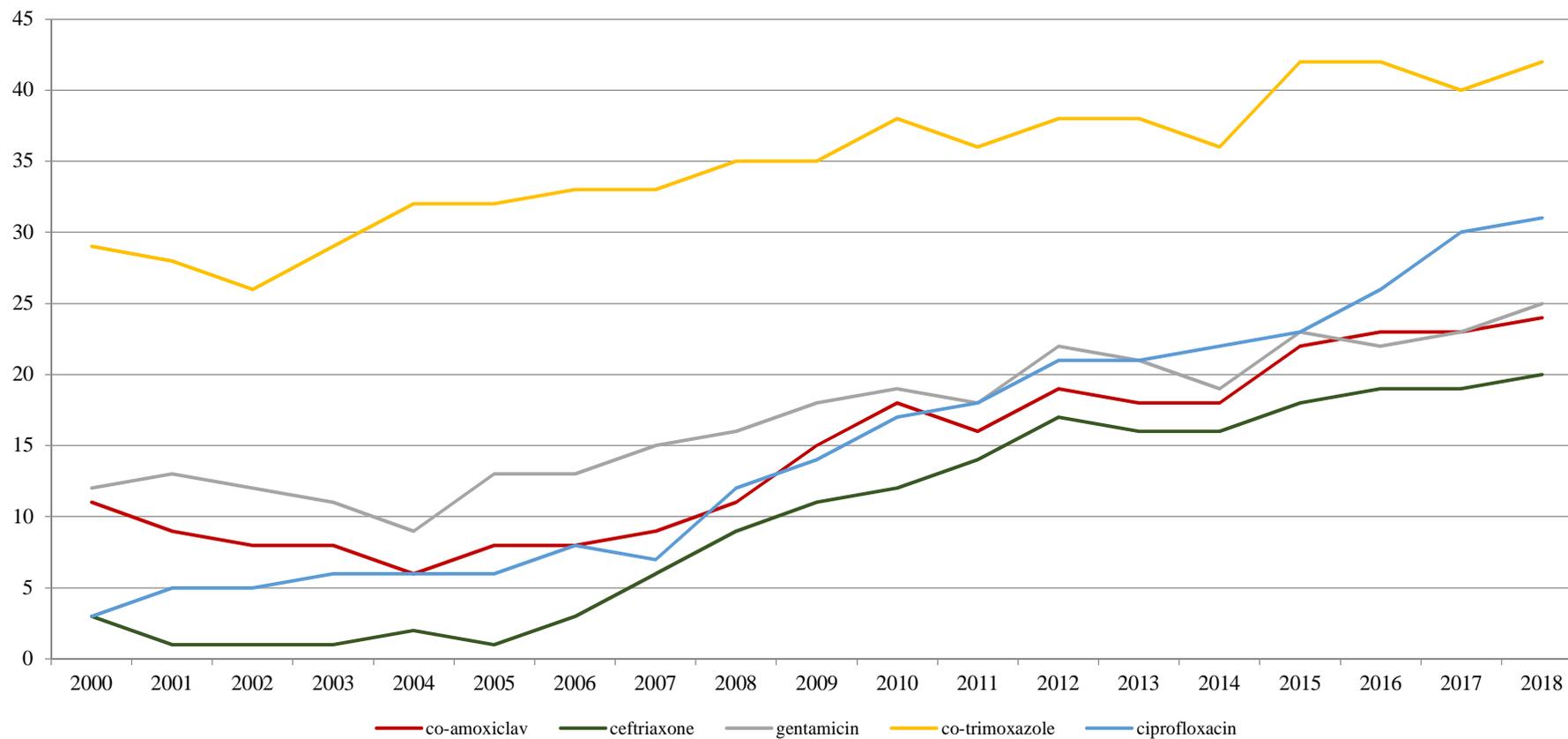
Escherichia coli

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. ó 31.12.2018.



Proteus mirabilis

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. ó 2018.



Proteus mirabilis

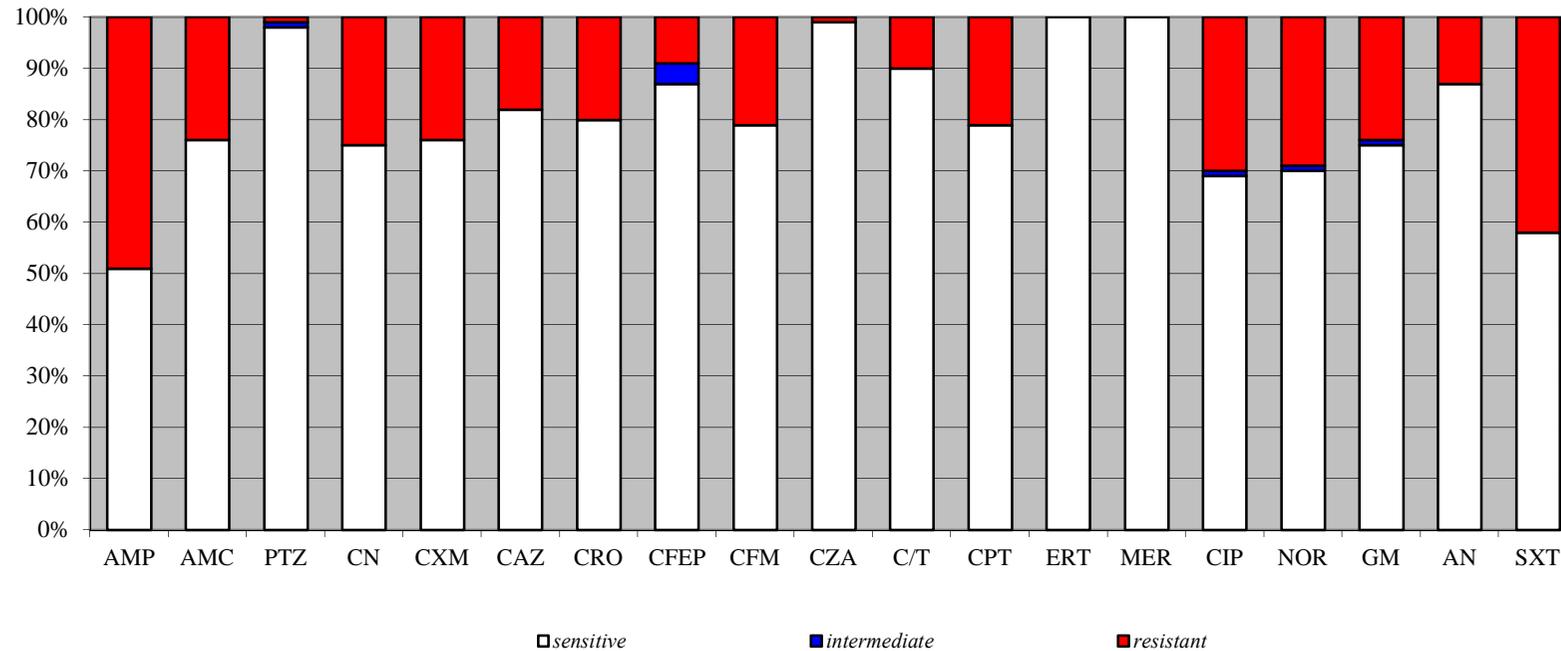
rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 37 centara u RH /
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia*

ANTIBIOTIK / <i>ANTIBIOTIC</i>	Broj izolata / <i>No. of isolates</i>	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / <i>% of resistant (% of intermediate) isolates</i>	Raspon lokalnih rezultata* / <i>Range of local results*</i>
Ampicillin	4 184	49 (0)	21 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 184	24 (0)	4 (0) - 59 (0)
Piperacillin + tazobactam	4162	1 (1)	0 (0) - 7 (7)
Cephalexin	3 928	25 (0)	4 (0) - 43 (0)
Cefuroxime	4 183	22 (0)	3 (0) - 42 (0)
Ceftazidime	4 184	18 (0)	1 (0) - 36 (1)
Ceftriaxone	4 183	20 (0)	2 (0) ó 36 (1)
Cefepime	4 162	9 (4)	0 (0) - 15 (15)
Cefixime	3 896	21 (0)	1 (0) - 36 (0)
Ceftazidime + avibactam	2 612	1 (0)	0 (0) ó 6 (0)
Ceftolozane + tazobactam	2 833	10 (0)	0 (0) ó 28 (0)
Ceftaroline	2 843	21 (0)	0 (0) ó 42 (0)
Ertapenem	4 099	0 (0)	0 (0) ó 2 (1)
Meropenem	4 162	0 (0)	0 (0) ó 1 (0)
Ciprofloxacin	4 183	30 (1)	2 (0) ó 63 (0)
Norfloxacin	3 931	29 (1)	2 (0) ó 51 (0)
Gentamicin	4 183	24 (1)	8 (0) ó 56 (0)
Amikacin	4 161	13 (0)	0 (0) ó 40 (0)
Co-trimoxazole	4 002	42 (0)	14 (0) ó 64 (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

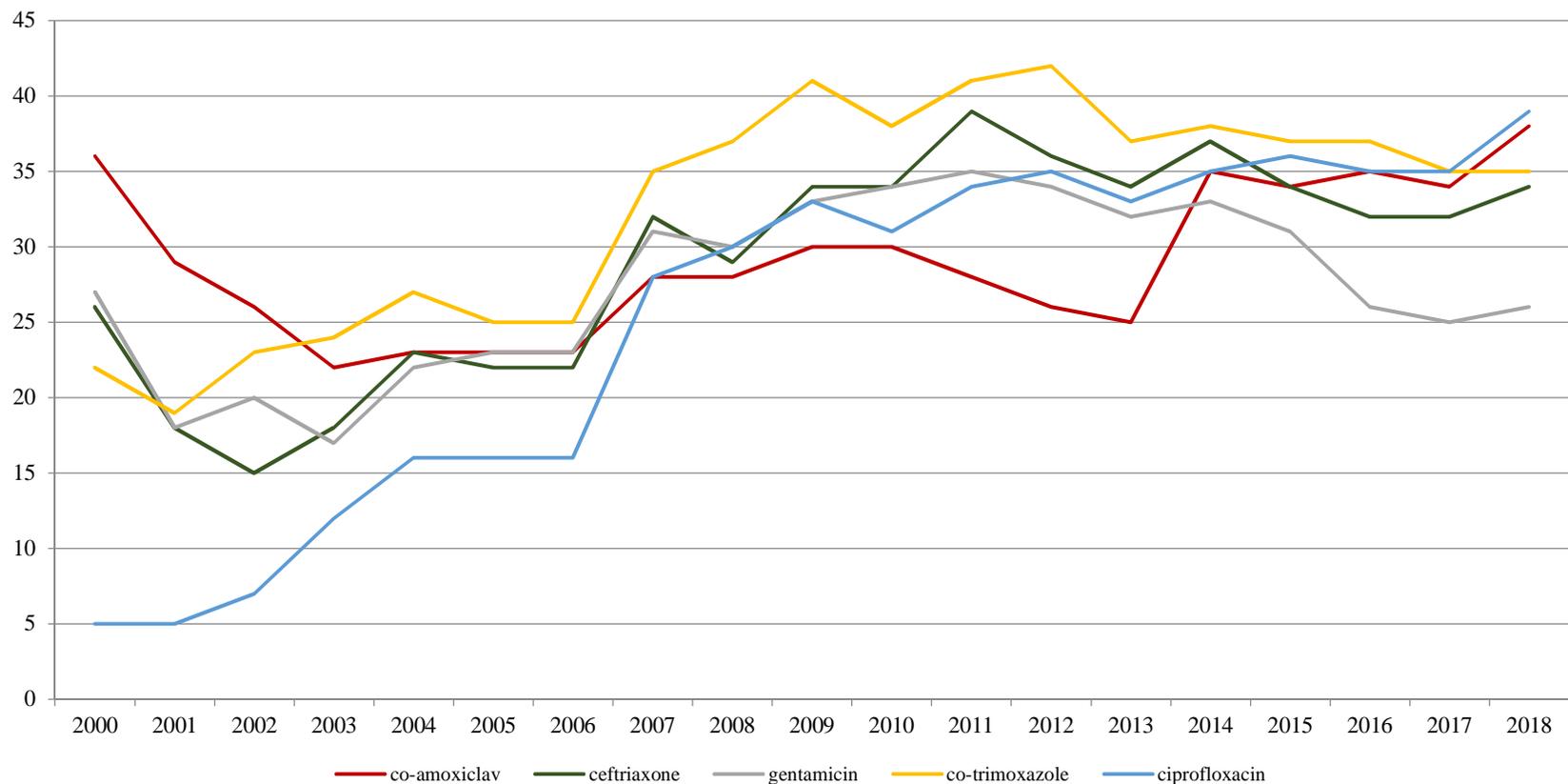
Proteus mirabilis

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. 6 31.12.2018.



Klebsiella pneumoniae

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.



Klebsiella pneumoniae

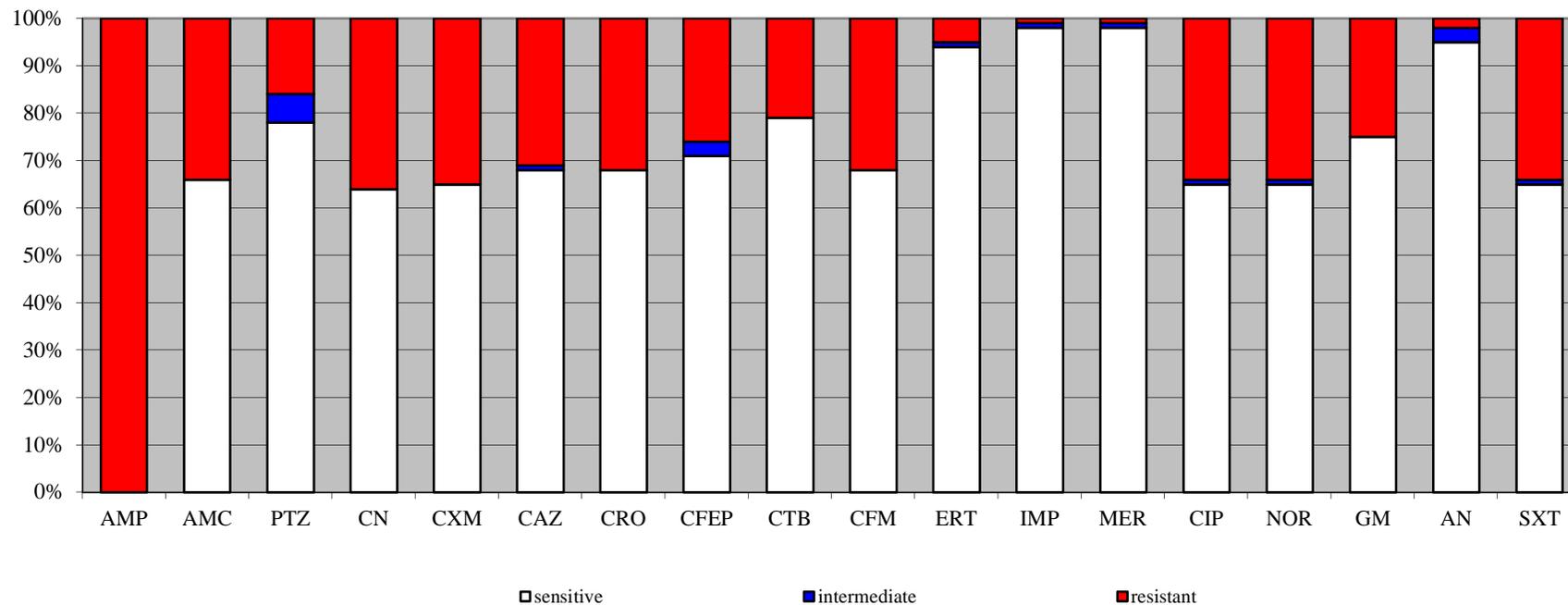
rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK / <i>ANTIBIOTIC</i>	Broj izolata / <i>No. of isolates</i>	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / <i>% of resistant (% of intermediate) isolates</i>	Raspon lokalnih rezultata* / <i>Range of local results*</i>
Ampicillin	5 378	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	5 377	38 (0)	4 (0) - 64 (0)
Piperacillin + tazobactam	5 341	19 (5)	0 (0) - 38 (12)
Cephalexin	4 998	37 (0)	4 (0) - 73 (0)
Cefuroxime	5 367	37 (0)	4 (0) - 74 (0)
Ceftazidime	5 375	33 (1)	4 (0) - 59 (1)
Ceftriaxone	5 374	34 (0)	4 (0) - 71 (2)
Cefepime	5 332	29 (3)	4 (4) - 55 (1)
Cefixime	5 197	34 (0)	4 (0) - 61 (0)
Ceftazidime + avibactam	2 916	2 (0)	0 (0) ó 9 (0)
Ceftolozane + tazobactam	3 556	20 (0)	0 (0) ó 42 (0)
Ceftaroline	3 252	39 (0)	0 (0) ó 61 (0)
Ertapenem	5 324	8 (1)	0 (0) - 32 (0)
Imipenem	5 338	2 (1)	0 (0) - 8 (2)
Meropenem	5 337	2 (2)	0 (0) - 8 (2)
Ciprofloxacin	5 372	38 (1)	8 (0) - 74 (0)
Norfloxacin	5 024	37 (1)	8 (0) - 76 (0)
Gentamicin	5 377	26 (0)	2 (0) - 64 (2)
Amikacin	5 282	4 (2)	0 (0) - 28 (10)
Co-trimoxazole	5 351	35 (0)	11 (0) - 62 (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

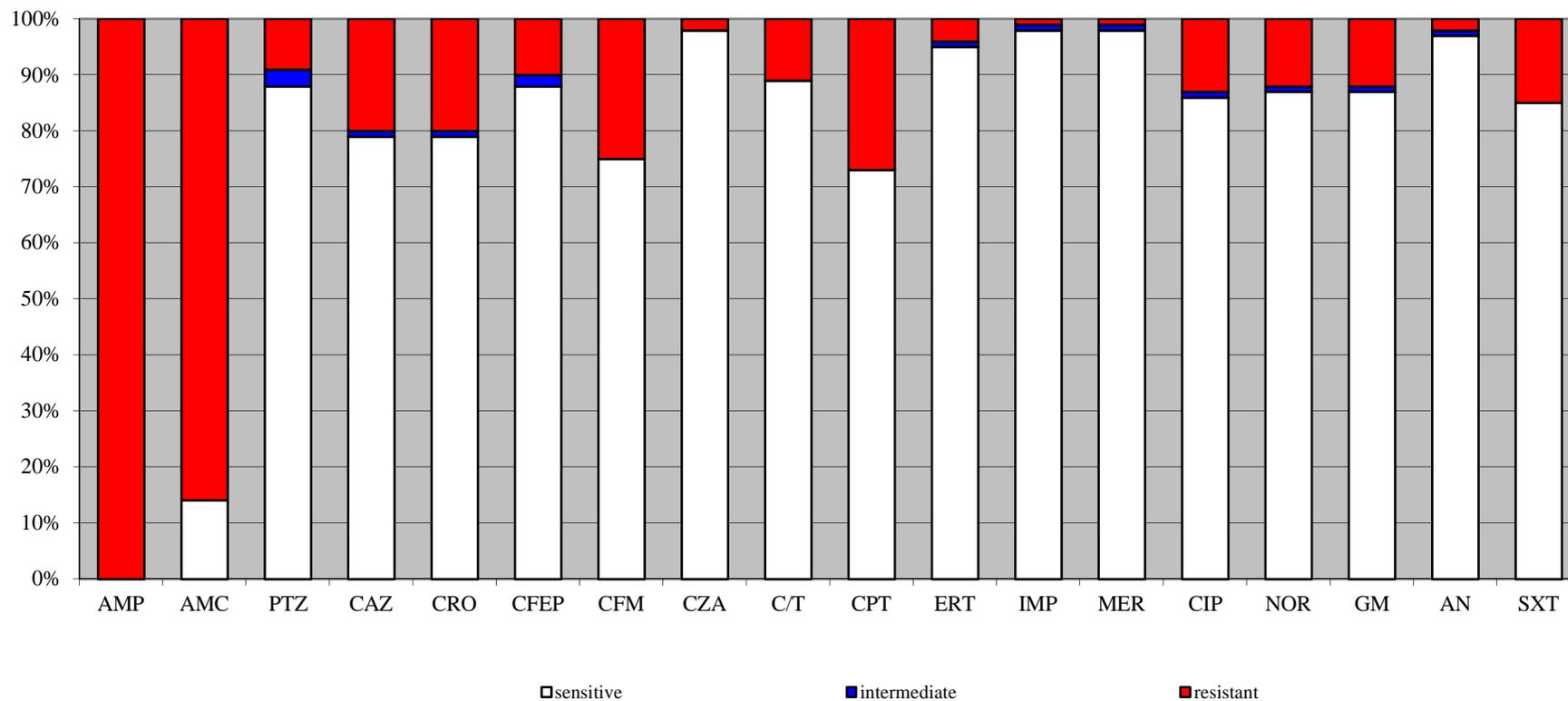
Klebsiella pneumoniae

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. 6 31.12.2018.



Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. ó 31.12.2018.



Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.

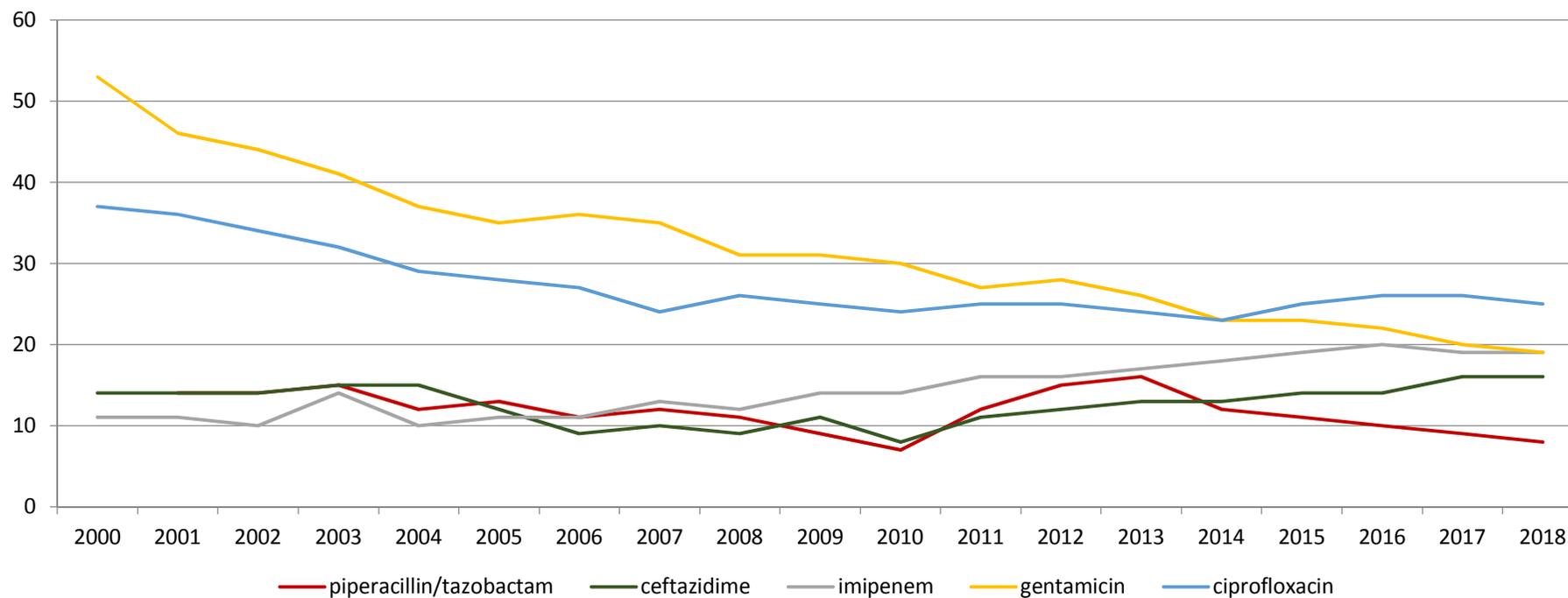
rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK / <i>ANTIBIOTIC</i>	Broj izolata / <i>No. of isolates</i>	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / <i>% of resistant (% of intermediate) isolates</i>	Raspon lokalnih rezultata* / <i>Range of local results*</i>
Ampicillin	3 688	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	3 689	86 (0)	27 (0) - 100 (0)
Piperacillin + tazobactam	3 662	9 (3)	0 (0) - 20 (0)
Ceftazidime	3 688	20 (1)	3 (0) - 39 (0)
Ceftriaxone	3 689	20 (1)	0 (0) - 39 (0)
Cefepime	3 660	10 (2)	0 (0) - 32 (5)
Cefixime	3 495	25 (0)	0 (0) - 46 (0)
Ceftazidime + avibactam	2 143	2 (0)	0 (0) - 5 (0)
Ceftolozane + tazobactam	2 627	11 (0)	0 (0) - 24 (0)
Ceftaroline	2 457	27 (0)	0 (0) - 47 (0)
Ertapenem	3 595	4 (1)	0 (0) - 12 (0)
Imipenem	3 662	1 (1)	0 (0) - 4 (4)
Meropenem	3 662	1 (1)	0 (0) - 5 (4)
Ciprofloxacin	3 689	13 (1)	3 (0) - 27 (4)
Norfloxacin	3 481	12 (1)	3 (0) - 27 (4)
Gentamicin	3 688	12 (1)	2 (9) - 32 (0)
Amikacin	3 629	2 (1)	0 (0) - 18 (3)
Co-trimoxazole	3 678	15 (0)	7 (1) - 32 (0)

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

Pseudomonas aeruginosa

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.

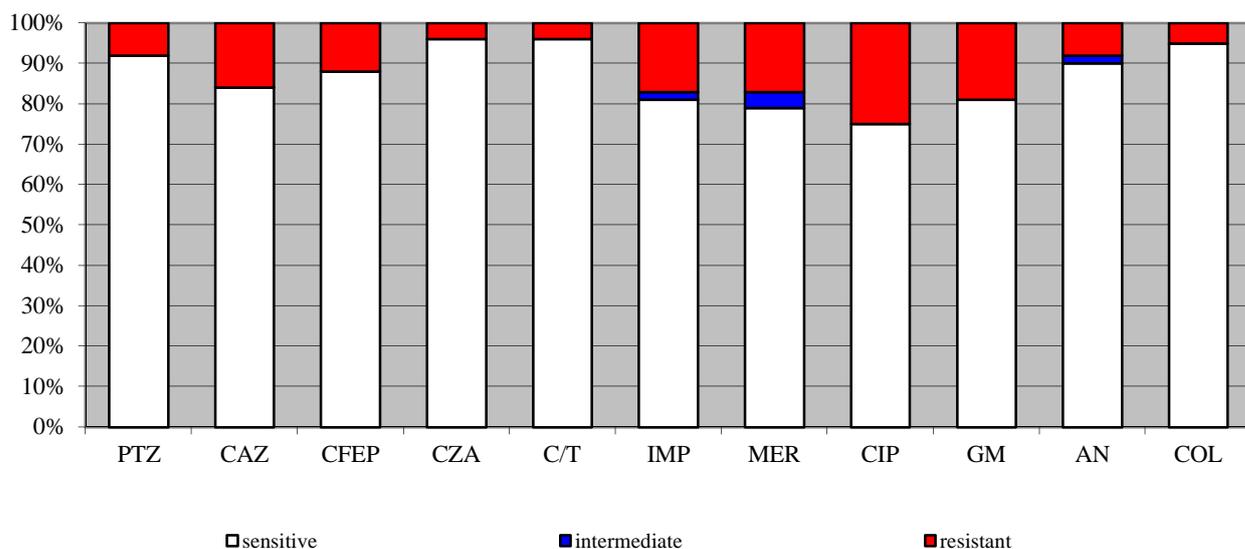


Pseudomonas aeruginosa

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

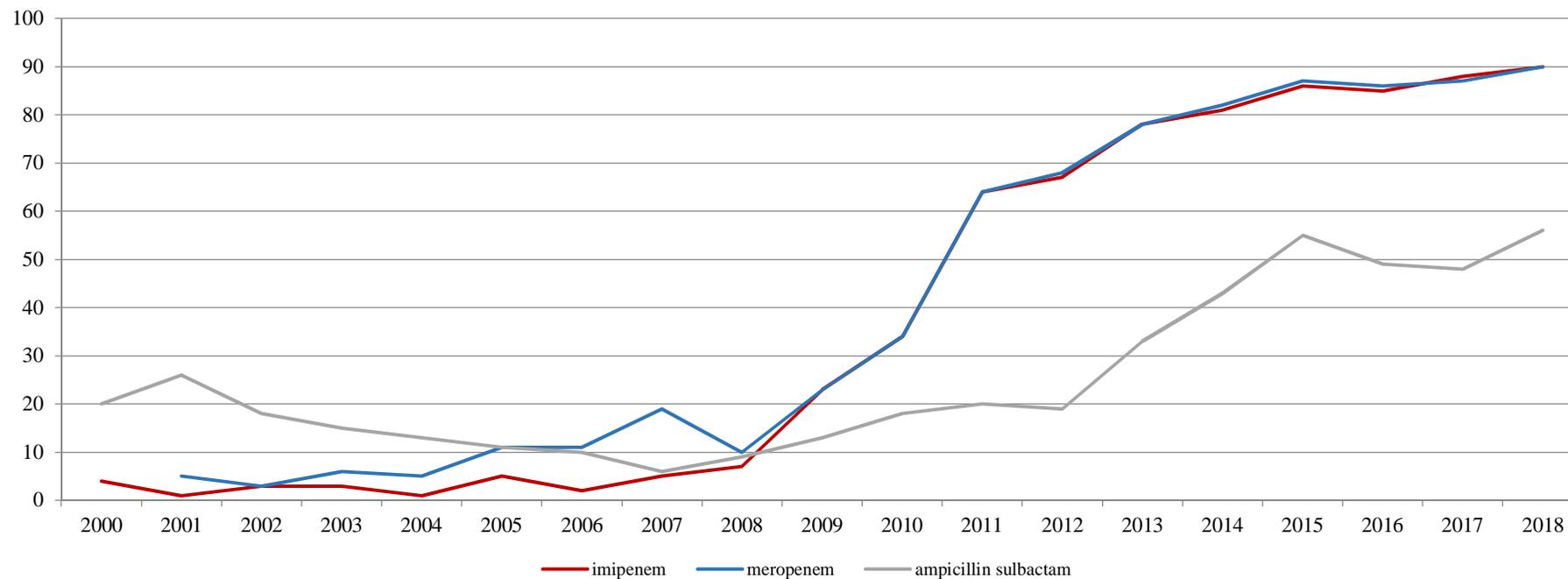
ANTIBIOTIK / <i>ANTIBIOTIC</i>	Broj izolata / <i>No. of isolates</i>	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / <i>% of resistant (% of intermediate) isolates</i>	Raspon lokalnih rezultata* / <i>Range of local results*</i>
Piperacilin + tazobaktam	4 147	8 (0)	0 (0) - 27 (0)
Ceftazidim	4 148	16 (0)	1 (0) - 32 (0)
Cefepim	4 146	12 (0)	1 (0) - 30 (0)
Ceftazidime + avibactam	2 520	4 (0)	0 (0) ó 11 (0)
Ceftolozane + tazobactam	2 983	4 (0)	0 (0) ó 10 (0)
Imipenem	4 148	17 (2)	0 (0) - 41 (0)
Meropenem	4 147	17 (4)	0 (0) - 40 (1)
Ciprofloxacilin	4 148	25 (0)	13 (0) - 43 (0)
Gentamicin	4 148	19 (0)	6 (0) - 40 (0)
Amikacin	4 147	8 (2)	0 (0) - 22 (3)
Colistin	820	5 (0)	0 (0) - 38 (0)

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



Acinetobacter baumannii

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2018.

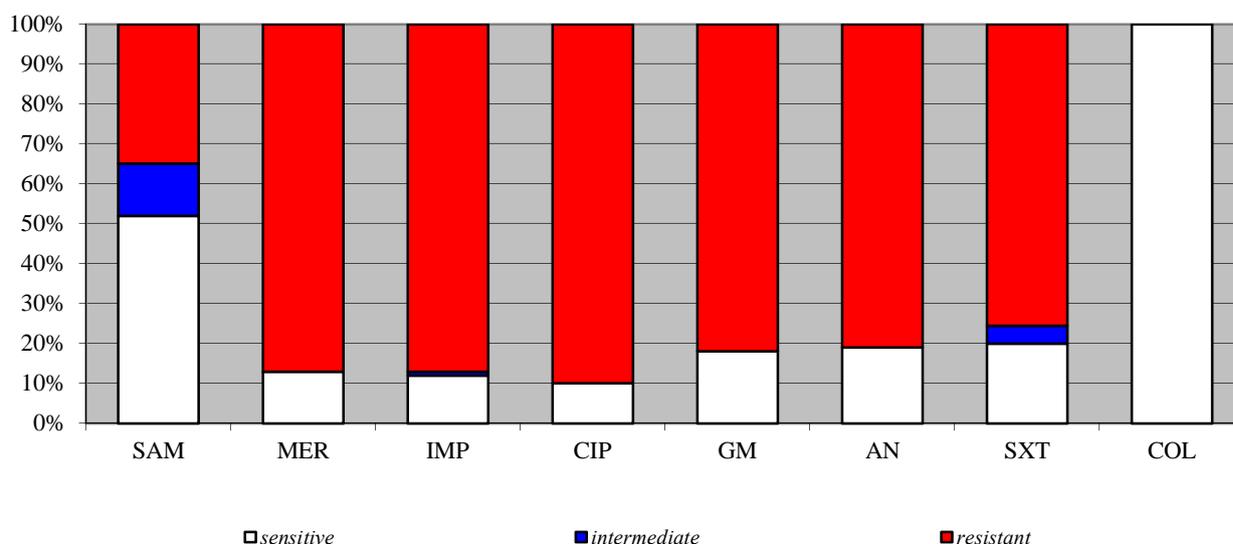


Acinetobacter baumannii

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK / <i>ANTIBIOTIC</i>	Broj izolata / <i>No. of isolates</i>	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / <i>% of resistant (% of intermediate) isolates</i>	Raspon lokalnih rezultata* / <i>Range of local results*</i>
Ampicillin + sulbactam	1 783	40 (16)	1 (1) - 91 (0)
Meropenem	1 788	90 (0)	64 (0) - 100 (0)
Imipenem	1 788	90 (0)	64 (0) - 100 (0)
Ciprofloxacilin	1 788	91 (0)	64 (0) - 100 (0)
Gentamicin	1 789	86 (0)	57 (0) - 100 (0)
Amikacin	1 782	83 (1)	61 (0) - 100 (0)
Co-trimaxazole	1 686	71 (3)	37 (4) - 100 (0)
Colistin	1 446	1 (0)	0 (0) - 16 (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

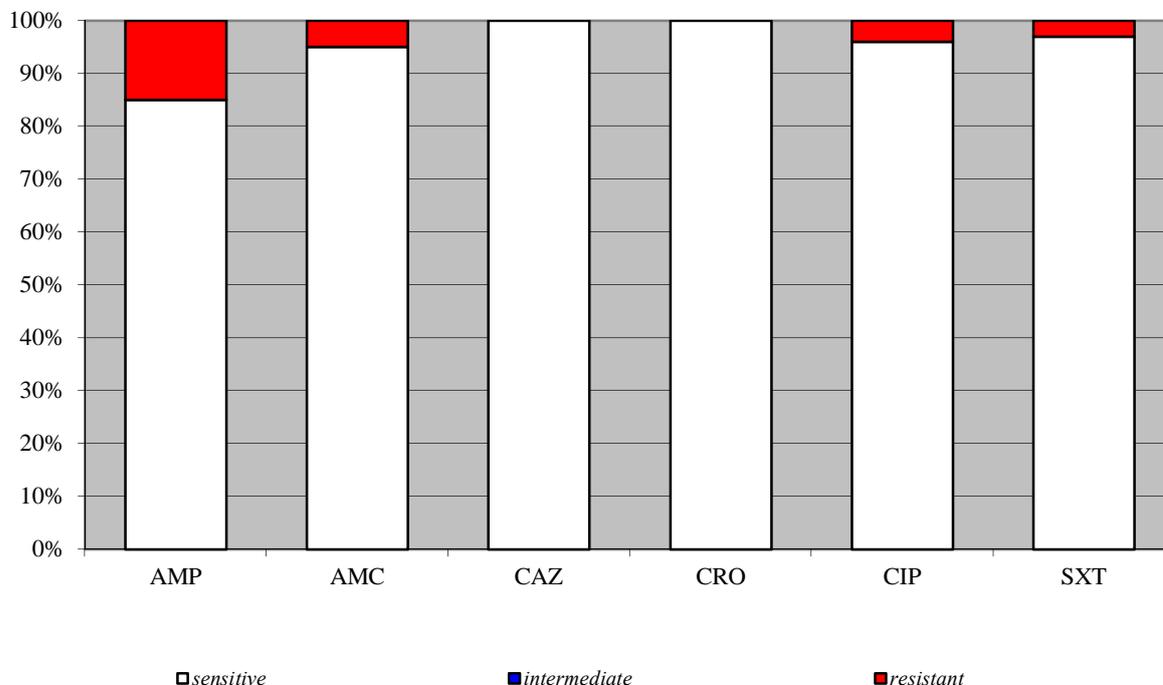


Salmonella spp.

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2018,
 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	1 832	15 (0)	3 (0) - 37 (0)
Amoxicillin + clav. acid	1 831	5 (0)	0 (0) - 14 (0)
Ceftazidim	1 831	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Ceftriaxone	1 831	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	1 828	4 (0)	0 (0) - 21 (0)
Co-trimoxazole	1 828	3 (0)	0 (0) - 7 (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

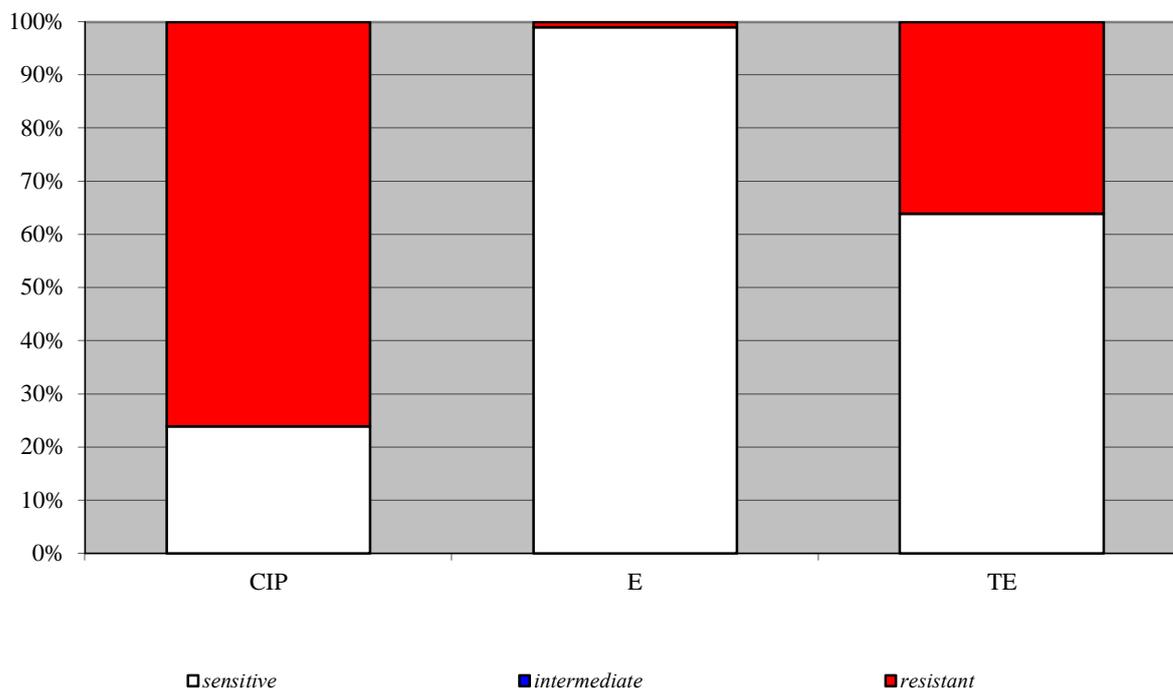


Campylobacter jejuni

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2018,
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

ANTIBIOTIK / <i>ANTIBIOTIC</i>	Broj izolata / <i>No. of isolates</i>	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / <i>% of resistant (% of intermediate) isolates</i>	Raspon lokalnih rezultata* / <i>Range of local results*</i>
Ciprofloxacin	3 287	76 (0)	58 (0) - 92 (0)
Erythromicin	3 287	1 (0)	0 (0) - 4 (0)
Tetracycline	3 287	36 (0)	21 (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

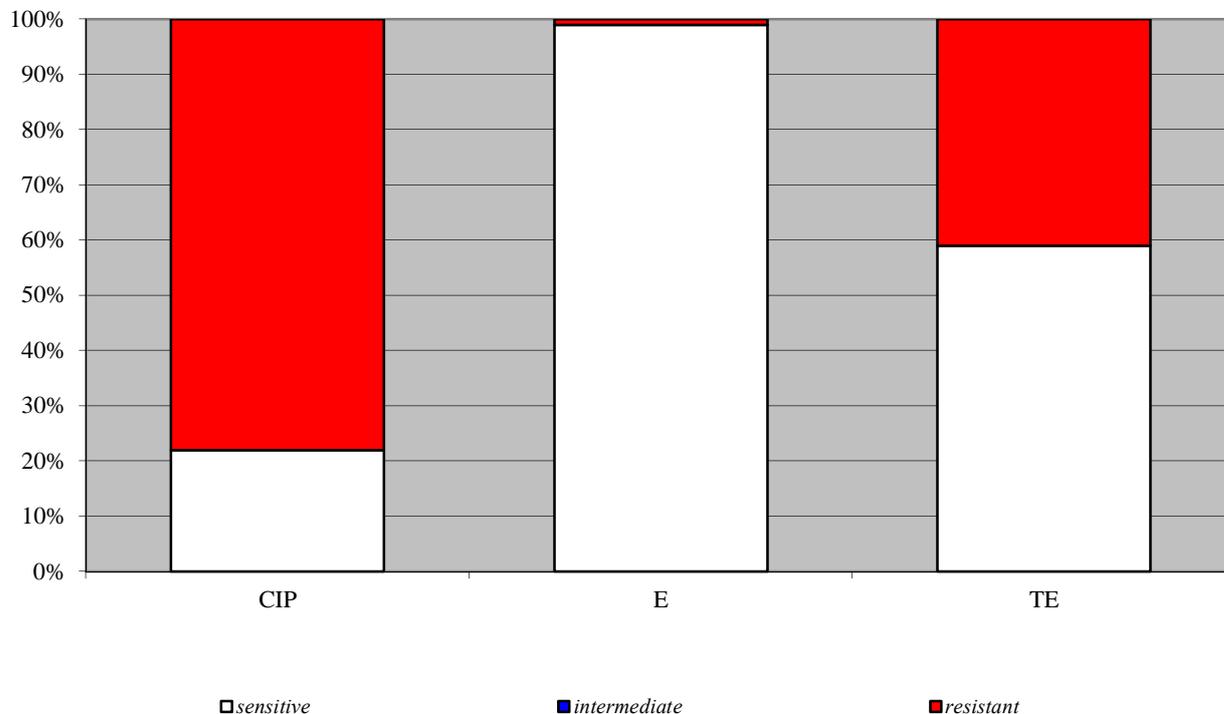


Campylobacter coli

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01. - 31.12. 2018.,
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /
 antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2018,
 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	611	78 (0)	64 (0) - 83 (0)
Erythromicin	612	1 (0)	0 (0) - 3 (0)
Tetracycline	622	41 (0)	33 (0) - 45 (0)

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



***Shigella* spp.** ó rezistencija na antibiotike u RH / *antibiotic resistance in Croatia*, 01.01. ó 31.12.2018.

<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>	35	0	57	35	0	40	35	0	0	35	0	0	35	0	49	35	0	74
<i>Shigella flexneri</i> *	1	0	100	1	0	100	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
UKUPNO / TOTAL	36	0	58	36	0	42	36	0	0	36	0	0	36	0	47	36	0	72

*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. 6 31.12.2018.

	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>	490	1	10	491	0	6	340	0	0	471	0	0	491	0	55	506	0	19
Gram negativni anaerobi / Gram-negative anaerobes	390	1	79	391	3	4	283	6	5	350	0	1	389	0	10	389	0	32
UKUPNO / TOTAL	880	1	41	882	1	5	623	3	2	821	0	1	880	0	35	895	0	25

**OSJETLJIVOST *M. TUBERCULOSIS*
U HRVATSKOJ U 2018. GODINI
SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS
IN CROATIA, 2018**

**Ljiljana Žmak
Mihaela Obrovac**

**Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Služba za mikrobiologiju
Odjel za tuberkulozu
*Croatian Institute of Public Health
Microbiology Service
Department for Tuberculosis***

HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO
Croatian Institute of Public Health
Rockefellerova 7, 10 000 Zagreb
Služba za mikrobiologiju
Odjel za tuberkulozu
Microbiology Service
Department for Tuberculosis

Dr. sc. Ljiljana fimak
Dr. sc. Mihaela Obrovac
e-mail: ljiljana.zmak@hzjz.hr
Tel.: 01/48 63 360

Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj u 2018. godini

Podaci Registra za tuberkulozu Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukazuju na stagnaciju broja oboljelih od tuberkuloze (TBC). U 2018. godini prijavljena su 372 novooboljela, što daje stopu uestalosti od 9,1/100.000, dok je u 2017. godini stopa uestalosti iznosila 9,2/100.000 stanovnika. Razlike u pobolu po flupanijama su u rasponu od 2,5 do 18,3 na 100.000 stanovnika. U 2018., kao niti u prethodnih deset godina, nije zabilježen niti jedan slučaj tuberkuloznog meningitisa u dobi između 0 i 19 godina.

Za analizu podataka o bakteriološkoj dijagnostici TBC u Hrvatskoj u 2018. godini koristio se šUpitnik o radu TBC laboratorija u 2018. godini. Mreža TBC laboratorija je ostala nepromijenjena (15 laboratorija). Ukupno je pregledano 34.805 kliničkih uzoraka na TBC, što predstavlja pad od 5,8% u odnosu na broj uzoraka iz 2017. godine. Iako je preporučeni minimalni godišnji broj uzoraka za obradu na mikobakterije 2000, svakost laboratorija u 2018. obradilo je manje od 1000 uzoraka, a dodatnih četiri manje od 2000. Nadalje, svi laboratoriji iz mreže još uvijek ne koriste tekuće podloge za sve uzorke nego samo za paucibacilarne ili izvanplućne uzorke. U 4,1% uzoraka kultivacijom su otkrivene mikobakterije, a raspon pozitivnih kultura među laboratorijima se kretao od 0,5 do 17,7%. Ukupno je izolirano 1.689 sojeva mikobakterija (Tablica 1).

Tijekom 2018. godine genotipizirano je 326 izolata *M. tuberculosis* iz cijele Hrvatske. U skladu s ekvanim, *M. tuberculosis* je najčešće izoliran iz plućnih uzoraka, a među 20 (6,1%) izvanplućnih bakteriološki dokazanih slučajeva, najčešće je bila limfoglandularna TBC (N=8), TBC pleure (N=5) i urinarnog sustava (N=3). Tijekom 2018. godine iz humanih kliničkih materijala nije izoliran *M. bovis*, a zabilježena je jedan izolat *M. bovis* s BCG soja.

Međutim, iako je *M. tuberculosis* i dalje dominantna mikobakterija s 1.387 (82,1%) izolata, udio netuberkuloznih mikobakterija (NTM) sliče na prethodnim godinama te iznosi 17,9% (Tablica 1). Nastavlja se trend visokog broja izolata NTM i broja mogućih bolesnika s mikobakteriozom, osobito uzrokovanom spororastu u uvjetno patogenim mikobakterijama (Tablica 2.). 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 2018. godini je otkriveno 37 osoba sa zadovoljenim mikrobiološkim kriterijima za dijagnozu mikobakterioze (dva i više izolata). Kod 11 bolesnika izoliran je *M. avium*, a slijede ga *M. xenopi* koji je izoliran kod sedam bolesnika te *M. intracellulare* kod pet bolesnika. *M. mucogenicum* izoliran je kao jedini izolat kod tri bolesnika, te je kod jednog bolesnika ovaj uzročnik izoliran zajedno s *M. intracellulare*. U 2018. godini od uvjetno patogenih spororastu ih mikobakterija najviše je izoliran *M. avium* (47 izolata), *M. xenopi* (44 izolata) te *M. intracellulare* (30 izolata). Od brzorastu ih mikobakterije najveći broj izolata odnosio se na *M. fortuitum* (31 izolat), a slijede ga *M. mucogenicum* sa 20 izolata i *M. chelonae* sa 12 izolata. *M. gordonae* kao saprofitna mikobakterija je identificiran u 26,2% izolata NTM. Najčešće se radi o kontaminaciji uzoraka, slučajnim nalazima i prolaznim kolonizacijama.

Nastavljen je izrazito povoljan trend broja rezistentnih sojeva *M. tuberculosis*, a time i bolesnika s rezistentnom TBC. Od 1.300 testiranih sojeva *M. tuberculosis* samo je 53 (4,1%) bilo rezistentno na pojedini antituberkulotik, a otkriveni su kod 12 bolesnika s rezistentnom TBC (Tablica 3). Među bolesnicima s rezistentnim oblikom TBC, njih sedam (58,33%) je imalo monorezistentni oblik. Kod pet

bolesnika otkrivena je TBC rezistentna na dva ili vi-e antituberkulotika iz prve linije, od kojih su dva izolata multirezistentna.

Mycobacteria isolated in Croatia in 2018

According to the data obtained from the Epidemiology Service at the Croatian Institute of Public Health, the number of tuberculosis (TB) cases in Croatia is stagnating. In 2018 there were 372 new TB patients giving an incidence of 9.1/100.000 inhabitants, while in the previous year there were 377 new cases (incidence 9.2/100.000). The difference in morbidity between different counties was 2.5-18.3/100.000 inhabitants. In 2018, same as in previous ten years, there were no cases of tuberculous meningitis in the age group 0 to 19 years.

To analyze data on TB bacteriological diagnostics, the "Questionnaire on the work of TB laboratories in 2018" was used. A total of 34.805 clinical samples were analyzed for tuberculosis, which is 5.8% less than in 2017. The TB laboratory network remained unchanged (15 laboratories). The number of processed samples was still under recommended minimum of 2000 samples in a total of ten laboratories and under 1000 samples in six laboratories. Furthermore, all laboratories still don't use liquid media for all samples, but only for paucibacillar or extrapulmonary samples. In 4.1% of samples, cultivation detected mycobacteria and the range of positivity of cultivation in different laboratories was from 0.5 to 17.7%. A total of 1,689 mycobacterial isolates were cultivated (Table 1.)

During 2018, a total of 326 *M. tuberculosis* isolates were genotyped. As expected, *M. tuberculosis* was most frequently isolated from pulmonary samples. Among bacteriologically confirmed extrapulmonary TB (N=20; 6.1%), the most frequent forms were lymphoglandular TB (N=8), pleural TB (N=5) and urinary tract TB (N=3). There were no *M. bovis* strains isolated from human clinical samples, while there was one *M. bovis* - BCG strains isolated.

Although *M. tuberculosis* remained the predominant mycobacterium with 1,387 (82.1%) isolates, the number of nontuberculous mycobacteria (NTM) is still high, accounting for 17.9% of all isolates in 2018 (Table 1). Patients with NTM isolates are systematically documented since 1982, and in case of multiple isolates, microbiological criteria for mycobacteriosis are established and a questionnaire for NTM is used. In 2018, a total of 37 cases that fulfilled the microbiological criteria for mycobacteriosis (two or more isolates) were documented. In 11 patients, *M. avium* was isolated, *M. xenopi* was isolated in seven patients, while *M. intracellulare* was isolated in five patients. *M. mucogenicum* were isolated as the only NTM in three patients, while one co-infection of *M. mucogenicum* and *M. intracellulare* was found in one patient. *M. gordonae*, a saprophytic mycobacterium, was identified in 26.2% of all NTM isolates (Table 2). In most cases, the isolation was the result of specimen contamination, accidental finding and transient colonization. Among conditionally pathogenous slow growing NTM in 2018 prevailed isolates of *M. avium* (N=47), *M. xenopi* (N=44) and *M. intracellulare* (N=30), while in the rapidly growing group the most commonly isolated species were *M. fortuitum* (N=31), *M. mucogenicum* (N=20) and *M. chelonae* (N=12) (Table 2).

The number of resistant *M. tuberculosis* strains and, by extension, number of resistant TB cases has demonstrated a continuous favorable decreasing trend. Of the 1,300 tested *M. tuberculosis* strains, only 53 (4.1%) were resistant to the first line antituberculotics, isolated in 12 patients with resistant TB (Table 3). Among patients with resistant TB, seven patients (58.33%) were infected with monoresistant strains. In five patients, *M. tuberculosis* isolates were resistant to two or more first-line antituberculotics, of which two strains were multidrug-resistant.

Tablica /Table 1.**Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj, 2008. – 2018. /***Mycobacteria strains isolated in Croatia, 2008-2018*

Godina	Ukupno mikobakterija	<i>M. tuberculosis</i>		<i>M. bovis</i>		Netuberkulozne mikobakterije	
		Broj	%	<i>M. bovis</i>	BCG soj	Broj	%
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
2016.	2021	1587	78,5	-	5	428	21,2
2017.	1596	1246	78,1	-	4	350	21,9
2018.	1689	1387	82,1	-	1	302	17,9

Tablica / Table 2.**Netuberkulozne mikobakterije (NTM) izolirane u Hrvatskoj u 2018. /
Nontuberculous mycobacteria (NTM) isolated in Croatia in 2018**

	Vrsta	Broj	%
Uvjetno patogene mikobakterije	<i>M. avium</i>	47	15,6
	<i>M. xenopi</i>	44	14,6
	<i>M. intracellulare</i>	30	9,9
	<i>M. kansasii</i>	3	1,0
	<i>M. lentiflavum</i>	1	0,3
	<i>M. marinum</i>	1	0,3
	<i>M. scrofulaceum</i>	1	0,3
	<i>M. fortuitum</i>	31	10,3
	<i>M. mucogenicum</i>	20	6,6
	<i>M. chelonae</i>	12	4,0
	<i>M. abscessus</i>	8	2,6
	<i>M. szulgai</i>	4	1,3
	<i>M. celatum</i>	3	1,0
	<i>M. goodii</i>	1	0,3
	<i>M. chimaera</i>	1	0,3
Saprofitne mikobakterije	<i>M. gordonae</i>	79	26,2
	<i>M. malmoense</i>	1	0,3
	<i>M. smegmatis</i>	1	0,3
	Mycobacterium sp.	14	4,6
Ukupno		302	100

Tablica / Table 3.**Bolesnici s rezistentnom tuberkulozom u Hrvatskoj, 2018. /***Resistant tuberculosis in Croatia, 2018*

	Broj / Number	%
Ukupno bolesnika / Patients total	12	100
Monorezistencija / Monoresistance		
S	2	16,7
H	3	25,0
Z	2	16,7
Polirezistencija / Polyresistance		
HS	2	16,7
HSZ	1	8,3
Multirezistencija / Multiresistance		
HRSZ	1	8,3
HRSEZ	1	8,3

Legenda - Key:

R - rifampicin **S** - streptomycin **H** - izoniazid **Z** - pirazinamid **E** - etambutol

**OSJETLJIVOST GONOKOKA U HRVATSKOJ U
2018. GODINI**
SENSITIVITY OF GONOCOCCI IN CROATIA IN 2018

**Blaženka Hunjak
Tatjana Unukić
Selma Bošnjak
Andrea Babić-Erceg**

**Hrvatski zavod za javno zdravstvo,
Rockefellerova 2, 10000 Zagreb, Hrvatska
Služba za mikrobiologiju,
Odjel za bakteriologiju
Odjel za molekularnu dijagnostiku**
*Croatian Institute of Public Health,
Rockefeller str. 2, 10000 Zagreb, Croatia
Division for Microbiology,
Department for Bacteriology
Department for Molecular Diagnostics*

Hrvatski zavod za javno zdravstvo,
Rockefellerova 2, 10000 Zagreb, Hrvatska
Služba za mikrobiologiju
Odjel za bakteriologiju
Odjel za molekularnu dijagnostiku

Dr.sc.B. Hunjak, prim.dr.med.

Mr.sc.Selma Bošnjak, dr.med.

Tatjana Unuki, prvostupnik medicinske laboratorijske dijagnostike

Dr.sc.A. Babić-Erceg, prim.dr.med.

Antimikrobna rezistencija u gonokoka izoliranih Hrvatskoj u 2018. godini

Prema epidemiološko-kim izještajima, gonoreja je i dalje druga najčešća spolno prenosiva infekcija (SPI) bakterijskog podrijetla današnjice. Pratenje u stalnosti infekcija uzrokovanih bakterijom *Neisseria gonorrhoeae* (NG), važan je i javno zdravstveni problem, kao i to neprocjenjivanje podataka o rezistenciji gonokoka na antimikrobne lijekove, zbog moguće pojave višestruko otpornih bakterija. Zabrinjava činjenica da se gonokok u posljednje vrijeme posebiče širi u populaciji mladih muškaraca homoseksualca (MSM). Nadalje, činjenice su da gonokokna infekcija utječe nepovoljno na tijek trudnoće i novorođenčad, ne izaziva zaštitni imunitet, a istovremeno može postojati i ubrzati širenje infekcije uzrokovane virusom humane imunodeficijencije.

Dijagnoza gonoreje vrlo je jednostavna ukoliko postoji jasna klinička slika: gnojni iscjedak prilikom uzimanja uzorka - obriska uretre. Testiranje gonokoknih izolata na antibiotike treba biti sastavni dio laboratorijske dijagnostike, te je zlatni standard u dijagnostici još uvijek kultura, koja jedina omogućuje istovremeno identifikaciju i utvrđivanje antimikrobne rezistencije (AMR). Posljednjih godina molekularni amplifikacijski testovi sve češće su u uporabi. Ovi testovi imaju mnoge prednosti: detektiraju non-viabilne bakterije, vrlo su osjetljivi, pogodni su za uzorke dobivene iz faldrijela i rektuma, te za slučajev kada pacijenti sami uzimaju uzorke (urin u muškaraca i vaginalni obrisci u žena). Nadalje, molekularni amplifikacijski testovi omogućuju istovremenu detekciju nekoliko patogena, međutim, ne omogućuju praćenje osjetljivosti izolata na antibiotike. Također, jedan od nedostataka su lažno pozitivni rezultati ili krivne reakcije s nepatogenim vrstama najserija koje su često prisutne u faldrijelu i rektumu, rjeđe u urogenitalnom sustavu, a genetski su homologne s NG.

Primjena molekularne tipizacije, može biti izuzetno vrijedna kada je važno povezati epidemiološke podatke s podacima o antimikrobnoj rezistenciji. Tipizacijom se može identificirati širenje rezistentnih sojeva, potencijalno virulentnih sojeva, te se mogu pratiti promjene u distribuciji izolata. Molekularna dijagnostika najčešće se izvodi metodom polimeraza lančane reakcije u stvarnom vremenu (*engl.* Real time ó PCR), uz pomoć opa gena, koji kodiraju proteine s fiziološko-kim funkcijama, te su pogodni kao ciljne sekvence za PCR amplifikacijsko ispitivanje u stvarnom vremenu (RT PCR). Često korištena metoda molekularne tipizacije je NG-MAST (*engl.* N. gonorrhoeae multiantigen sequence typing), koja uključuje sekvenciranje dijelova dviju varijabilnih gena: *porB* (odgovoran za kodiranje transmembranskog kanala proteinporin B (PorB)) i *tbpB* (kodiraju i transferin-vezaju i protein B (TbpB)). Posljednjih godina, sekvenciranje cijelog genoma (*engl.* Whole Genome Sequencing) se sve više koristi za epidemiološko tipiziranje NG.

Epidemiološki izvještaji pokazuju da mnogobrojni donedavno u inkoviti antimikrobni lijekovi, gube djelotvornost, te dolazi do sve bržeg globalnog širenja AMR. Najviše zabrinjava brzi razvoj i širenje otpornosti u NG na donedavno djelotvorne kinolone, cefalosporine treće generacije, ali i makrolide, što ograničava mogućnost liječenja. Stoga trenutne europske stručne smjernice preporučuju istovremenu primjenu po dva antimikrobna lijeka, kako bi se odgodio razvoj i/ili širenje AMR. Jedan od specifičnih ciljeva nadzora SPI u Europi je otkrivanje i praćenje u stalnosti gonokoka i osjetljivosti na antibiotike, povezano s epidemiološko-kim obilježjima, kako bi se pridonijelo u inkovitim kliničkim smjericama dijagnostike gonoreje i osigurala odgovarajuća terapija. Stoga se radi na promicanju koordinacije mreže

mikrobioloških laboratorija, uključujući i kontrolu kvalitete i obuku. U Europi je i dalje u tijeku Europski program nadziranja pojave gonokoknih infekcija i antimikrobne osjetljivosti gonokoka (Euro-GASP), koji trenutno vode međunarodni timovi ustanova iz Engleske i Švedske (Public Health England, United Kingdom; Antimicrobial resistance and healthcare associated infection, National Infection Service; Örebro University Hospital, Sweden).

Od početka uključivanja RH u Euro-GASP (krajem 2014.) pokušava se u javnosti propagirati važnost praćenja u etalosti NG, a od 2015. uključeno je praćenje AMR NG u godišnje izvješće o rezistenciji u Publikaciju Odbora za praćenje antimikrobne rezistencije u RH. Izolati NG iz svih laboratorija koji sudjeluju u praćenju, šalju se na Odjel za bakteriologiju Službe za mikrobiologiju HZJZ-a u okviru koje djeluje Hrvatski Nacionalni Referentni Laboratorij za suradnju s Europskim centrom za kontrolu i prevenciju bolesti (ECDC). U HZJZ se provodi i potvrđuje identifikacija NG metodama kultivacije, molekularnom metodom PCR na uređaju ABI Prism sequence detection system 7000 (Applied Biosystems, USA) metodom Real time qPCR (prema J Clin Microbiol. Nov 2005; 43(11): 5653-5659. doi: 10.1128/JCM.43.11.5653-5659.2005), te se provodi testiranje osjetljivosti na antibiotike (metoda E-test).

Izolati koji zbog vrlo velike osjetljivosti NG zadržavaju vijabilnost, proslijeđuju se u suradnu ustanovu ECDC-a: Antimicrobial resistance and healthcare associated infection, National Infection Service, PHE; (United Kingdom). Također, redovito se provodi i godišnja Vanjska kontrola kvalitete na izolatima NG (NEQUAS, specijalni program).

U listopadu 2015. g. poslano je prvih deset uzoraka gonokoka na analizu u ECDC, 2016. god. 11; 2017.-devet, a 2018. godine - 12 izolata. Ove godine prvi puta su poslani i izolati NG u National Reference Laboratory for Neisseria meningitidis and Sexually Transmitted Infections, Department of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology, Örebro University Hospital, Sweden, na sekvenciranje. Nakon dobivenih rezultata, bit će moguće ustanoviti koliko se izolati iz RH podudaraju sa izolatima NG iz drugih zemalja u EU koji sudjeluju u programu Euro-GASP.

U HZJZ i dalje dolaze viabilni izolati NG ili podaci o osjetljivosti na NG (obzirom na zahtjevni transport i osjetljivost izolata) iz mikrobioloških laboratorija u RH koji sudjeluju u praćenju rezistencije. Prati se porast broja dobivenih izolata, te je tako za 2015. god. zaprimljeno podataka za 15, u 2016. g. za 35, u 2017. za 36, a u 2018. godini za 46 izolata. (Tablice 1. i 2.). U Tablici 1. navedene su i vrijednosti gradijenata koje pokazuje rezultate testiranja metodom E-testa.

U 2018. god. testirano je 46 sojeva, što je u odnosu na 2017. porast ukupnog broja za 10. Rezultati osjetljivosti su kako slijedi:

- na penicilin je bilo 38,6% osjetljivih, 52,3% umjereno osjetljivih, i 9,1% rezistentnih izolata; u usporedbi s 2017., kada je bilo manje rezistentnih (8,3%) i umjereno rezistentnih izolata (44,45%),
- na ceftriakson nije niti kod jednog izolata ustanovljena rezistencija, za razliku od podataka za 2017. kada je u samo jednog izolata ustanovljena rezistencija,
- na cefiksime je u 5,3% izolata ustanovljena rezistencija, što je nešto manje u odnosu na 2017. god. (6,9%)
- na azitromicin je u 7,3% izolata ustanovljena rezistencija, što predstavlja porast u odnosu na 2017., kada je bilo 5,7% rezistentnih NG
- na ciprofloksacin je bilo 58,7% rezistentnih izolata, što je znatan porast u odnosu na 2017. (42,4%)

U odnosu na preporuke testiranja osjetljivosti za prethodnu godinu, može se kazati da za gentamicin i dalje nema gradijenata za testiranje, ali se preporuča testiranje kako bi se ispitala djelotvornost gentamicina za slučaj ograničenog izbora terapije. Iako je azitromicin u RH dostupan i postignuta je dobra suradljivost pacijenata, azitromicin se prema novim smjernicama EUCAST-a, više ne preporuča samostalno za testiranje, jer se prema iskustvima daje uvijek u kombinaciji s još jednim antibiotikom. Spektinomycin u RH i dalje nije dostupan, ali postoji mogućnost da se u budućnosti uvede, te je potrebno provjeravati njegovu djelotvornost. U 2018. g. na spektinomycin u HZJZ je testirano 16 sojeva, a rezistencija nije ustanovljena niti kod jednog izolata.

Promatraju i ukupno, rezultati u RH pokazuju i dalje dobru osjetljivost na cefalosporine, u usporedbi s podacima za EU, gdje se bilježi porast rezistencije na cefalosporine viših generacija. Međutim, bilježi se lagani rast rezistencije na azitromicin i penicilin, uspoređujući i 2018. god. s prethodnim godinama. Međutim, potrebno je spomenuti da je u 2018.god. prvi puta ustanovljena, u jednog izolata NG, istovremena potpuna neosjetljivost na cefiksime i azitromicin, s vrijednostima MIC-a: 0.25 mg/L; > 256 mg/L. Također, zaključujemo da je 2018.god.bilo više rezistentnih izolata na azitromicin i penicilin, u usporedbi s prethodnim godinama.

Preporuke koje su produkt iskustava dobivenih kroz program Euro-GASP upravo ukazuju na ovakve iznimke. U nastavku slijede slučajevi na koje potrebno obratiti pažnju i ponoviti ispitivanje osjetljivosti i identifikaciju:

- izolati rezistentne na ceftriakson (MIC > 0.125 mg/L),
- izolati koji pokazuju povišenu rezistenciju na cefiksime (MIC > 0.25 mg/L),
- izolati koji pokazuju visoku otpornost na azitromicin (MIC > 256 mg/L).

Preporučuje se da se navedeni izolati –aljnja daljnju provjeru i sekvencioniranje cijelog genoma (uključujući i određivanje NG-MAST ST i genogrupa, MLST ST i determinante genetske rezistencije) u Reference Laboratory Hub (London / Örebro), kako bi se to mogao pratiti razvoj AMR i predvidjeti u inkovitost pojedinih antibiotika.

U zaključku možemo ponoviti da je na internacionalnoj razini, rezistencija na antibiotike u NG visoka za sve antimikrobne tvari koje su se donedavno koristile za liječenje: sulfonamide, peniciline, tetracikline, fluorokinolone, cefalosporine i makrolide rane generacije. Ali najviše brine činjenica da se upravo prevalencija sojeva otpornih na više lijekova, znatno povećala tijekom proteklog desetljeća. Neki od razloga za to se i gonokok uklapa u ovaj trend, jest da bakterija NG ima izvanrednu sposobnost mijenjanja svog genetskog materijala, jer je prirodno sposobna za transformaciju (prijenos djelomičnog dijela ili cijelog gena) tijekom cijelog životnog ciklusa, i može u inkovito promijeniti svoj genom različitim vrstama mutacija. Bez obzira na činjenicu o AMR i prijavi SPI koja se poboljšala, još uvijek postoji nesrazmjernost između prijavljenih slučajeva gonoreje i izolata NG potvrđenih u mikrobiološkim laboratorijima u RH. Razvoj turizma, povećani broj migracija, te veća pojavnosti MSM populacije, razlozi su zbog kojih je još više potrebno pratiti točno kretanje osjetljivosti izolata NG, u cilju sprežavanja pojave i širenja multirezistentnih NG.

Antimicrobial resistance in gonococci isolated in Croatia in 2018

According to epidemiological data, gonorrhoea is still the second most common sexually transmitted infection (STI) of bacterial origin today. Monitoring the incidence of infections caused by *Neisseria gonorrhoeae* (NG) is an important public health problem as well as accurate assessment of data on antimicrobial resistance of gonococci due to the possible emergence of multiple resistant bacteria. The fact that gonococcus has recently been particularly prevalent in the population of men who have sex with men (MSM) is worrying. Furthermore, the fact remains that gonococcal infection adversely affects the course of pregnancy and the newborn, and that gonococcal infection does not elicit protective immunity. Also, infections caused by NG may facilitate the spread of infection caused by human immunodeficiency virus.

The diagnosis of gonorrhoea is not complicated if there are clinical signs especially in young men with urethral purulent discharge. Testing for gonococcal isolates for antibiotics should be an integral part of laboratory diagnostics. The gold standard in diagnostics is still cultivation. It can simultaneously identify and determine antimicrobial resistance (AMR). In recent years, molecular amplification tests have been increasingly used. These tests have many advantages: they detect non-viable bacteria and are highly sensitive, suitable for specimens obtained from the pharynx and rectum, and for patients who take the samples themselves (urine in men and vaginal swabs in women). Furthermore, molecular amplification assays allow simultaneous detection of several pathogens, however, they do not allow monitoring of antibiotic susceptibility. Also, problems are false positive results or cross-reactions with non-pathogenic species often presented in the pharyngeal, rectal or even urogenital system, which are genetically homologous to NG.

The application of molecular typing can be extremely valuable when it is important to link epidemiological data to antimicrobial resistance data. Molecular typing methods can identify the spread of resistant strains, potentially virulent strains or changes in isolate distribution. Molecular diagnostics is most commonly performed by real time PCR, using genes that encode proteins with physiological functions, suitable as target sequences for real-time PCR amplification (RT-PCR). A commonly used molecular typing method is *N. gonorrhoeae* multiantigen sequence typing (NG-MAST), which involves sequencing of two variable genes: *porB* (responsible for encoding the transmembrane channel protein porin B (PorB)) and *tbpB* (encoding the transferrin-binding protein B (TbpB)). In recent years, Whole Genome Sequencing (WGS), has been increasingly used for epidemiological purposes. Epidemiological reports indicate that many antibiotics that have been effective until recently, lost their effectiveness and that the global spread of AMR is accelerating. The rapid development and spread of resistance to recently effective third-generation cephalosporins, quinolones and macrolides is of major concern. Therefore, current European guidelines recommend the simultaneous administration of two antibiotics in order to better control the development and / or spread of AMR. One of the specific objectives of STI surveillance in Europe is to detect and monitor the incidence of gonococci and antibiotic susceptibility, linked to epidemiological characteristics, to contribute to effective clinical guidelines for the diagnosis of gonorrhoea and to provide appropriate therapy. Therefore, efforts are done to promote the coordination of the network of microbiology laboratories, including quality control and training. European program for the control of gonococcal infections and antimicrobial susceptibility of gonococci (Euro-GASP), currently led by international teams of institutions from England and Sweden (Public Health England, United Kingdom; Antimicrobial resistance and healthcare associated infection, National Infection Service; Örebro University Hospital, Sweden), is still ongoing.

Since the beginning of Croatia's inclusion in Euro-GASP (late 2014), the importance of monitoring NG frequency has been promoted, and since 2015, monitoring of AMR NG has been included in the annual report on resistance in the publication of the Antimicrobial Resistance Monitoring Committee in the Republic of Croatia. NG isolates from all laboratories participating in the monitoring are sent to the Croatian National Reference Laboratories of ECDC in Croatian Institute of Public Health (CIPH). CIPH confirms NG identification by cultivation and PCR methods, and carries out antimicrobial susceptibility testing using the E-test method. In CIPH, molecular diagnostics is performed on an ABI

Prism sequence detection system 7000 (Applied Biosystems, USA) using real-time PCR assay (J Clin Microbiol. Nov 2005; 43(11): 5653-5659. doi: 10.1128/JCM.43.11.5653-5659.2005).

Isolates that maintain viability due to high NG susceptibility are forwarded to ECDC's partner institutions - Antimicrobial resistance and healthcare associated infection, National Infection Service Public Health England (PHE) (United Kingdom) or the Örebro University Hospital (Sweden). The annual External Quality Control on NG isolates (NEQUAS, special survey) is also regularly carried out. In October 2015, the first ten gonococcal samples were sent for analysis to ECDC (Public Health England), in 2016 - 11, in 2017 - 9 and, in 2018 - 12 isolates. This year NG isolates were also sent for the first time for sequencing to the National Reference Laboratory for Neisseria meningitidis and Sexually Transmitted Infections, Department of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology, in Örebro University Hospital, Sweden. After the results obtained, it will be possible to determine differences between the isolates from RH and NG isolates from other EU countries participating in the Euro-GASP program.

Microbiology laboratories from Croatia that participate in resistance surveillance programme began to submit NG isolates or data on NG susceptibility alone (due to demanding transport and sensitivity of isolates) to CIPH in 2015. All results obtained were received and the isolates still viable, were retested. The data on 15 strains were received and analysed in 2015; 35 in 2016, 36 strains in 2017, and 46 in 2018. (Table 1 and 2). Table 1 also lists the gradient values shown by the E-test test results. In 2018. in RH, 46 strains were tested, which is increase from 2017. in total by 10 isolates.

The results of susceptibility testing in 2018., are as follows:

- to penicillin were 38.6% sensitive isolates, 52.3% moderately sensitive, and 9.1% resistant isolates; compared to 2017, when there were less resistant (8.3%) or intermediate resistant isolates (44.45),
- resistance to ceftriaxone was not found, unlike to 2017 when only one isolate was found to be resistant,
- resistance of NG to cefixime was found lower in 2018 (5.3%), comparing to 2017. (6.9%)
- resistance to azithromycin was found in 7.3% of isolates; an increase compared to 2017, when there were 5.7% of resistant NG
- to ciprofloxacin was 58.7% resistant isolates; a significant increase over 2017. when there were 42.4% resistant NG.

Regarding testing recommendations for gentamicin, there is no gradient for testing, but testing is recommended in order to have results for the case of limited therapy choices. Furthermore, although azithromycin is available in the Republic of Croatia and good patient compliance has been achieved, azithromycin is no longer recommended for testing under the new EUCAST guidelines. Namely, azithromycin is always recommended in combination, but its effectiveness must be checked. In 2018, 16 strains were tested to spectinomycin, and no isolate were found to be resistant.

The results of NG testing in RH, showed good sensitivity to cephalosporins, compared to EU data, where there is an increase in resistance to higher-generation cephalosporins. However, there has been a slight increase in resistance to azithromycin and penicillin in 2018, comparing to previous years.

However, it should be mentioned that in 2018. was established first case of one NG isolate with concomitant complete insensitivity to cefixime and azithromycin (0.25 mg/L; > 256 mg/L), indicating that the resistance has no limits, and spreads rapidly. Our results showed that in 2018. there were more resistant isolates to AZM i penicillin, compared to previous years.

Also, the recommendations that are the product of the experiences gained through the Euro-GASP program are as follows. The susceptibility testing and NG identification should be repeated for all isolates that are resistant to ceftriaxone (MICs>0.125 mg/L), on isolates that show elevated resistance to cefixime (MICs>0.25 mg/L), and all isolates showing high-level resistance to azithromycin (MICs×256 mg/L). Those isolates are also recommended to be sent to the Reference Laboratory Hub (London/Örebro) for further verification and whole genome sequencing (including determination of NG-MAST ST and genogroup, MLST ST and genetic resistance determinants).

In conclusion, antibiotic resistance of NG isolates to all antimicrobial agents that have recently been used, is spreading: to sulfonamides, penicillins, tetracyclines, fluoroquinolones, cephalosporins, or even on macrolides. But most worrying is the fact that the prevalence of multidrug resistant (MDR) strains has increased significantly over the past decade. Maybe AMR in NG is spreading because of remarkable

ability of NG to modify its genetic material. NG isolates has natural capability of transformation (transfer of part or whole gene) throughout the life cycle, or alone NG has possibility to effectively alter his genome with different types of mutations. Despite the spread of AMR awareness and the improvement of the STI report, there is still a discrepancy between reported cases of gonorrhea and NG isolates confirmed in microbiology laboratories in the Republic of Croatia. The development of tourism, the increased number of migrations, the higher incidence of the MSM population, are the reasons why it is even more necessary to monitor the exact movement of AMR in NG isolates, in order to prevent the emergence and spread of multidrug-resistant NG.

Tablica 1. Osjetljivost sojeva *N. gonorrhoeae* na antibiotike u RH , sa vrijednostima ispitivanja MIC-a metodom graduirane trake (E-test), ukupno: 46

Izuzetak: osjetljivost na cefiksim ispitivana i metodom disk – difuzije /

*Table 1. Susceptibility testing of *N. gonorrhoeae* strains to antibiotics in Croatia, with MIC gradient band (E-test) test values, total: 46*

Exception: sensitivity to cefixime: disk - diffusion methods

Osjetljivost sojeva <i>N. gonorrhoeae</i> na antibiotike u R Hrvatskoj, 2018.																																																																										
Metoda MIK/E-test																																																																										
Ustanova	Penicilin			Ceftriakson			Cefiksim			Ciprofloksacin			Azitromicin			Tetraciklin			Spektinomycin																																																							
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R																																																					
ZG KIB																																																																										
1		0,125		0,004						6	0,125			0,5																																																												
2	0,004			0,002					50mm**	0,002			0,023			0,064																																																										
3	0,006			0,002					50mm**			8	0,047			0,19																																																										
4		0,94		0,002					40mm**			0,75	0,016			0,19																																																										
5	0,016			0,002					52mm**			6	0,19			0,38																																																										
ZG HZJZ																																																																										
1	0,047			0,002			0,016				3	0,047			0,75					1																																																						
2				0,003			0,016				1,5	0,094																																																														
3		0,094		0,032					0,25		32		>256			24				12																																																						
4		0,125		0,002			0,016				8	0,25			0,75					6																																																						
5				0,003			0,016				1,5	0,094																																																														
6	0,003			0,032			0,016				0,19	0,016			0,064					0,094																																																						
7		0,5		0,006			0,016				1,5	0,023			0,5					4																																																						
8	0,047			0,003			0,016				4	0,032			0,5					1																																																						
9		0,125		0,003			0,016				12	0,064							2	4																																																						
10	0,016			0,006				1,5	0,03			0,125				0,75				1,5																																																						
ZG NZJZ																																																																										
1			8	0,002			<0,016			<0,002		0,38		0,5																																																												
2		0,5		0,006			<0,016				1,5	0,25		0,5		0,75																																																										
3		0,125		<0,002			<0,016			<0,002				0,19																																																												
4		0,5		0,003			<0,016				8		1	0,75																																																												
5	0,06			<0,002			<0,016			<0,002		0,25		0,125																																																												
6		0,094		0,003			0,023			<0,002		0,19		0,5																																																												
7		0,125		<0,002			<0,016			<0,002		0,19		0,125																																																												
8	0,047			<0,002			<0,016			<0,002		0,38		0,125																																																												
9		0,125		0,002			<0,016			<0,002		0,25		0,25																																																												
10		0,25		0,016			0,023				0,75	0,125				12																																																										
11		0,5		0,004			<0,016				2		0,38		0,38																																																											
12		0,094		0,002			<0,016			<0,002		0,032		0,094																																																												
ŠI ZZJZ																																																																										
1	0,023			0,002			0,016			0,002		0,016		0,032						0,38																																																						
KA ZZJZ																																																																										
1		0,125		0,003			0,016				1,5	0,016		0,5						0,5																																																						
OS ZZJZ																																																																										
1		0,5		0,004			0,032				3	0,016				2	0,094																																																									
2		0,125		0,003			0,016				2	0,094			0,016					1																																																						
3	0,012			0,002			0,016			0,002		0,016		0,5						1,5																																																						
RI ZZJZ																																																																										
1		0,125		0,002			<0,016			<0,0025			0,38		0,38																																																											
2			0,19	0,012			<0,016				4			3		1																																																										
3	<0,023			0,006			<0,016			0,002		0,032																																																														
4	0,023			<0,002			<0,016			<0,002		<0,016		0,38																																																												
5			1	0,002			<0,016				0,38			0,25																																																												
6	0,016			<0,002			<0,016			<0,002				0,047						1																																																						
7	0,06			0,003			<0,016			<0,002		0,038		0,5																																																												
8		0,094		0,047			<0,016			<0,002		25		0,25																																																												
RI KBC																																																																										
1			1	0,002							0,38			0,25																																																												
2		0,094		0,047							25			0,25																																																												
PU ZZJZ																																																																										
1	0,06			0,003							0,03			0,125		0,5																																																										
2		0,125		0,003							4	0,125		0,5																																																												
3	0,06			0,125							0,5			0,125					32																																																							
4		0,094		0,002			0,016				8	0,016		0,5						2																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>S (%)</th><th>I (%)</th><th>R (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">* ukupno 44</td> <td colspan="3">ukupno 46</td> <td colspan="3">* ukupno 38</td> <td colspan="3">ukupno 46</td> <td colspan="3">* ukupno 41</td> <td colspan="3">* ukupno 43</td> </tr> <tr> <td>17(38,6)</td><td>23(52,3)</td><td>4(9,1)</td> <td>46(100)</td><td>/</td><td>/</td> <td>36(94,7)</td><td>/</td><td>2(5,3)</td> <td>19(41,3)</td><td>/</td><td>27(58,7)</td> <td>33(80,5)</td><td>5(12,2)</td><td>3(7,3)</td> <td>32(74,4)</td><td>6(14)</td><td>5(11,6)</td> <td>15(100)</td><td>/</td><td>/</td> </tr> </tbody> </table>																		S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	* ukupno 44			ukupno 46			* ukupno 38			ukupno 46			* ukupno 41			* ukupno 43			17(38,6)	23(52,3)	4(9,1)	46(100)	/	/	36(94,7)	/	2(5,3)	19(41,3)	/	27(58,7)	33(80,5)	5(12,2)	3(7,3)	32(74,4)	6(14)	5(11,6)	15(100)	/	/
S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)	S (%)	I (%)	R (%)																																																									
* ukupno 44			ukupno 46			* ukupno 38			ukupno 46			* ukupno 41			* ukupno 43																																																											
17(38,6)	23(52,3)	4(9,1)	46(100)	/	/	36(94,7)	/	2(5,3)	19(41,3)	/	27(58,7)	33(80,5)	5(12,2)	3(7,3)	32(74,4)	6(14)	5(11,6)	15(100)	/	/																																																						

*Iako je u praćenje uključeno 46 izolata, nije bilo moguće provesti testiranje svih izolata na sve antibiotike zbog tehničkih razloga.

**Ispitivanje je provedeno disk difuzijom.

Tablica 2. Osjetljivost sojeva *N. gonorrhoeae* na antibiotike u Hrvatskoj 2018. /
*Table 2. Antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae* strains to antibiotics in Croatia, 2018*

Tablica 2. Osjetljivost sojeva <i>N. gonorrhoeae</i> na antibiotike u Hrvatskoj, 2018.																												
Metoda MK/E-test																												
Ustanova	Penicilin				Ceftriakson				Cefksim				Ciprofloksacin				Azitromicin				Tetraciklin				Spektinomycin			
	UK	S(%)	I (%)	R (%)	UK	S(%)	I (%)	R (%)	UK	S(%)	I (%)	R (%)	UK	S(%)	I (%)	R (%)	UK	S(%)	I (%)	R (%)	UK	S(%)	I (%)	R (%)	UK	S(%)	I (%)	R (%)
ZG KIB	5	3(60)	2(40)	0	5	5(100)	0	0	4	4(100)	0	0	5	1(20)	0	4(80)	5	5(100)	0	0	5	5(100)	0	0	/	/	/	/
ZG HZJZ	8	4(50)	4(50)	0	10	10(100)	0	0	10	8(80)	0	2(20)	10	1(10)	0	9(90)	10	9(90)	0	1(10)	8	4(50)	2(25)	2(25)	8	8(100)	0	0
ZG NZJZ	12	2(16,7)	9(75)	1(8,3)	12	12(100)	0	0	12	12(100)	0	0	12	8(66,7)	0	4(33,3)	12	7(58,3)	4(33,3)	1(8,3)	12	9(75)	2(16,7)	1(8,3)	/	/	/	/
ŠI ZZJZ	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0
KA ZZJZ	1	0	1(100)	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	0	0	1(100)	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0	1	1(100)	0	0
OS ZZJZ	3	1(33,3)	2(66,7)	0	3	3(100)	0	0	3	3(100)	0	0	3	1(33,3)	0	2(66,7)	3	3(100)	0	0	3	2(66,7)	0	1(33,3)	3	3(100)	0	0
RI ZZJZ	8	4(50)	2(25)	2(25)	8	8(100)	0	0	6	6(100)	0	0	8	5(62,5)	0	3(37,5)	5	4(80)	0	1(20)	7	6(85,7)	1(14,3)	0	1	1(100)	0	0
RI KBC	2	0	1(50)	1(50)	2	2(100)	0	0	/	/	/	/	2	0	0	2(100)	/	/	/	/	2	2(100)	0	0	/	/	/	/
PU ZZJZ	4	2(50)	2(50)	0	4	4(100)	0	0	1	1(100)	0	0	4	2(50)	0	2(50)	4	4(100)	0	0	4	3(75)	0	1(25)	1	1(100)	0	0
Ukupno*	44	17(38,6)	23(52,3)	4(9,1)	46	46(100)	0	0	38	36(94,7)	0	2(5,3)	46	19(41,3)	0	27(58,7)	41	33(80,5)	5(12,2)	3(7,3)	43	32(74,4)	6(14)	5(11,6)	15	15(100)	0	0

*Iako je u praćenje uključeno 46 izolata, nije bilo moguće provesti testiranje svih izolata na sve antibiotike zbog tehničkih razloga.

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

**Silvija Šoprek
Arjana Tambić Andrašević**

Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb
Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravlja RH
University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb
Reference Centre for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry of Health

Važnost praćenja rezistencije u invazivnih izolata

Sustavno praćenje rezistencije na antibiotike na europskoj razini započelo je 1999.g. u okviru European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) projekta. Za prioritete u praćenju odabrano je u početku šest bakterijskih vrsta *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* i *E. coli*, od 2005.g. dodano je praćenje rezistencije u *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, a od 2013.g. započeto je i praćenje rezistencije u *Acinetobacter* spp. S obzirom na različitu praksu uzimanja uzoraka i interpretaciju nalaza u različitim zemljama odlučeno je da se u praćenju na europskoj razini u obzir uzimaju samo invazivni izolati (iz hemokultura i likvora). Interpretacija nalaza ovih bakterija u hemokulturi i likvoru je u svim laboratorijima jednaka i njihovo kliničko značenje je neupitno. S obzirom na to postoje u mreži mikrobioloških laboratorija u okviru Odbora za praćenje rezistencije na antibiotike, Hrvatska se spremno uključila u EARSS projekt od samog početka, a nakon toga 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 – to 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 i me u invazivnim izolatima. Masovno praćenje rezistencije opisano u prvom poglavlju ove publikacije i ciljano praćenje invazivnih izolata dobro se nadopunjuju i predstavljaju dobru kombinaciju za praćenje rezistencije u Hrvatskoj na nacionalnoj i lokalnoj razini.

Rezultati praćenja rezistencije u invazivnih izolata

U 2018.g. bilježimo približno isti broj prikupljenih izolata kao i prošle godine. Broj laboratorija i broj prikupljenih invazivnih izolata pojedinih vrsta prikazani su u Tablici 1.

Podaci o izolatima šalju se na formularu i obrađuju u Referentnom centru za praćenje rezistencije na antibiotike u Klinici za infektivne bolesti. Sa svrhom retestiranja izolata s rijetkim fenotipom i eventualne daljnje obrade invazivni izolati *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp. 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 2018.g. prikupljeno je 147 izolata *S. pneumoniae*, 1263 izolata *E. coli*, 350 izolata *K. pneumoniae*, 471 izolata *S. aureus*, 220 izolata enterokoka (148 *E. faecalis* i 72 *E. faecium* izolata), 210 izolata *P. aeruginosa*, te 160 izolata *Acinetobacter* spp. (Tablica 1).

Trend rasta rezistencije *P. aeruginosa* na karbapeneme dosegnuo je svoj maksimum 2016. g. kada smo zabilježili najveću stopu rezistencije ikad (41%). To se ipak promijenilo 2017. kad je primijećen znatniji pad (30%), a isti se nastavio i 2018. kada bilježimo stopu rezistencije 27%. Zadnjih nekoliko godina polako padaju stope rezistencije na aminoglikozide, piperacilin tazobaktam i ceftazidim, a zamjetniji pad vidimo u stopi rezistencije na kinolone koja se zadnjih godina kretala oko 39% dok je 2018. pala na 29%.

Rezistencija *Acinetobacter* spp. na karbapeneme je i dalje izuzetno visoka (95%), no apsolutni broj prijavljenih izolata je nešto manji (160 u odnosu na 215 prošle godine) – to možda ukazuje na manju incidenciju ovih multirezistentnih uzročnika.

Među u invazivnim izolatima pneumokoka u 2018.g. neosjetljivost na penicilin (21%) je podjednaka prošlogodišnjoj stopi rezistencije dok je stopa rezistencije na makrolide nešto niža (33%).

Udio MRSA izolata među u invazivnim sojevima (26%) je još uvijek ispod razine stopa zabilježenih prije 2010.g. (>30%) no zaustavljen je očit trend pada. Niti kod ukupnog broja izoliranih stafilokoka nema daljnjeg pada stopa MRSA (16%).

Stopa rezistencije na glikopeptide kod *E. faecium* (25%), naflalost, nije nastavila pad zabilježen prošle godine, (19%), dok je rezistencija na glikopeptide kod *E. faecalis* je još uvijek niska (2%). Stope visoke rezistencije na aminoglikozide su i dalje visoke u obje vrste enterokoka.

Stopa rezistencije *E. coli* na 3. generaciju cefalosporina sli na je prošlogodišnjima (14%), a pretežno je uzrokovana proizvodnjom beta-laktamaza proširenog spektra (engl. *extended spectrum beta-lactamases*, ESBL). Rezistencija na kinolone je ista kao i prošle godine (30%).

Udio *K. pneumoniae* izolata rezistentnih na 3. generaciju cefalosporina (46%) se nije bitno mijenjao, a stopa izolata rezistentnih ili osjetljivih uz povećanu izloženost na karbapeneme (imipenem i/ili meropenem) i dalje raste i ove godine doseže 7%.

Stope rezistencije detaljno su prikazane u tablici 2.

Demografski podaci za pacijente i porijeklo uzoraka prikazani su u tablicama 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

The number of isolates collected in 2018 is similar to 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 Nosocomial infections. During 2018 we have collected 147 isolates of *S. pneumoniae*, 1263 isolates of *E. coli*, 350 isolates of *K. pneumoniae*, 471 isolates of *S. aureus*, 220 enterococcal isolates (148 *E. faecalis* and 72 *E. faecium* isolates), 210 isolates of *P. aeruginosa* and 160 isolates of *Acinetobacter* spp. (Table 1).

The increasing trend of carbapenem resistance in *P. aeruginosa*, was highly disturbing, reaching its maximum in 2016 (41%). That was changed in 2017 when we saw a decrease to 30% of resistance which continued through 2018 when we have observed even lower carbapenem resistance rate (27%). The last few years we also record a decreasing trend in resistance rates to aminoglycosides, piperacillin tazobactam and ceftazidime. A significant drop of resistance was observed for the fluoroquinolones with rates decreasing from approx. 39% during previous years to 29% in 2018.

Carbapenem resistance in *Acinetobacter* spp. remains extremely high (95%) but the absolute number of invasive multidrug resistant isolates is lower (160 as compared to 215 last year).

In 2018 we recorded 21% of invasive pneumococci non-susceptible to penicillin, similar as in the previous years, while resistance rates to macrolides was somewhat lower (33%).

The rate of MRSA isolates (26%) is still below the values recorded before 2010 (>30%) but a decreasing trend is not recorded any more neither in invasive nor in all isolates (16%) MRSA rates (Chapter 1).

Glycopeptide resistance was low in *E. faecalis* (2%) while glycopeptide resistance in *E. faecium* increased again (25%) after somewhat lower rate last year (19%). The rates of high level aminoglycoside resistance are still high in both species.

Resistance to 3rd generation cephalosporins in *E.coli* is 14%, mostly due to the production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL). Quinolone resistance in *E.coli* is similar to previous year (30%).

Resistance to 3rd generation cephalosporins in *K. pneumoniae* remains stable (42%), and the rate of carbapenem (imipenem and/or meropenem) resistance and susceptibility increased exposure is increasing and has reached 7%.

Resistance rates are in detail shown in Table 2.

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

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

Tablica 1. / Table 1.

Broj laboratorija i izolata prijavljenih u razdoblju od 2001.-2018. /

Number of laboratories and number of isolates reported for the period 2001-2018

Godina	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E.coli</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>		<i>Acinetobacter spp.</i>	
	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
2016	17	156	18	476	18	1078	14	288	17	339	16	269	14	188
2017	13	132	18	540	19	1201	17	272	19	319	17	249	17	215
2018	17	147	18	471	19	1263	16	220	19	350	17	210	14	160

Tablica 2. / Table 2.

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

PATOGEN / PATHOGEN	ANTIBIOTICI/ Antimicrobial classes	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	2015 %	2016 %	2017 %	2018 %
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin R	1	1	4	6	7	1	1	4	1	1	1	1	1
	Penicillin I+R	18	18	17	19	21	18	23	27	26	20	22	21	20
	Macrolides I+R	16	8	14	8	29	24	28	34	28	19	33	37	33
<i>S. aureus</i>	Oxacillin/Met R	36	38	35	37	27	27	22	24	21	25	25	28	26
<i>E. coli</i>	Aminopenicillins R	51	51	53	55	55	55	52	54	54	56	57	59	58
	Aminoglycosides R	6	6	6	8	6	7	7	7	10	12	14	16	14
	Fluoroquinolones R	15	13	15	16	17	20	17	21	20	25	28	30	30
	3. gen Cef R	1	3	4	5	8	7	8	9	11	13	12	16	14
	ESBL						9	7	9	11	13	14	16	15
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	3	2	5		5	1	5	9	6	4	7	5	3
	HL Aminoglycosides R	37	37	46	36	37	33	39	35	33	35	33	32	34
	Glycopeptides R	<1	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	0	0	0	<1	2
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	69	78	79		82	98	98	90	94	97	98	96	98
	HL Aminoglycosides R	59	59	65	68	60	66	61	55	64	53	65	50	64
	Glycopeptides R	3	2	6	11	12	2	0	7	10	26	23	19	25
<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides R	33	38	51	47	49	43	45	51	48	40	31	28	33
	Fluoroquinolones R	23	34	44	51	48	43	43	45	46	50	44	50	49
	3. gen Cef R	34	40	54	53	56	50	44	50	48	46	42	41	42
	ESBL						51	52	50	48	47	46	41	43
	Carbapenems I+R						<1	<1	1	2	3	2	5	7
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin R	38	30	34		23								
	Piperacillin/Tazobactam R					16	23	18	23	32	25	20	16	11
	Ceftazidime R	11	14	13	11	12	17	14	20	28	20	23	21	19
	Carbapenems R	25	26	30	31	26	30	21	25	35	37	41	30	27
	Aminoglycosides R	47	40	39	37	26	34	26	24	37	34	32	27	23
	Fluoroquinolones R	35	30	33	29	27	34	24	23	28	37	38	39	29
<i>A. baumannii</i>	Carbapenems R								91	88	89	95	96	95

R = rezistentan / resistant I = osjetljiv uz pove ano izlaganje / susceptible increased exposure

Tablica 3. / Table 3.

**Prikaz gram-pozitivnih invazivnih izolata u 2018.g. prema demografskim podacima pacijenata /
Selected details on gram-positive invasive isolates from the reporting period 2018**

	<i>S.pneumoniae</i>		<i>S.aureus</i>		<i>Enterococcus spp.</i>	
	n=147		n=471		n=220	
	% tot	% PNPS	% tot	% MRSA	% tot	% VRE
UZORAK SAMPLE						
Krv / Blood	95	20	100	26	100	10
Likvor / CSF	5	29	<1	0	<1	0
SPOL GENDER						
M	55	20	55	24	67	11
fi / F	45	23	42	29	32	6
Nepoznato / Unknown	0	0	2	27	<1	0
DOB AGE						
0-4	21	26	3	25	5	8
5-19	4	33	<1	0	2	0
20-64	39	24	33	19	32	13
>65	36	13	62	3	60	8
Nepoznato / Unknown	1	0	1	17	0	0
ODJEL DEPARTMENT						
Intenzivna / ICU	16	29	12	36	14	6
Interna / Medical	75	14	72	23	63	10
Kirurgija / Surgery	1	0	6	32	12	8
Ostalo/ Other	8	27	10	27	16	8

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

Tablica 4. / Table 4.

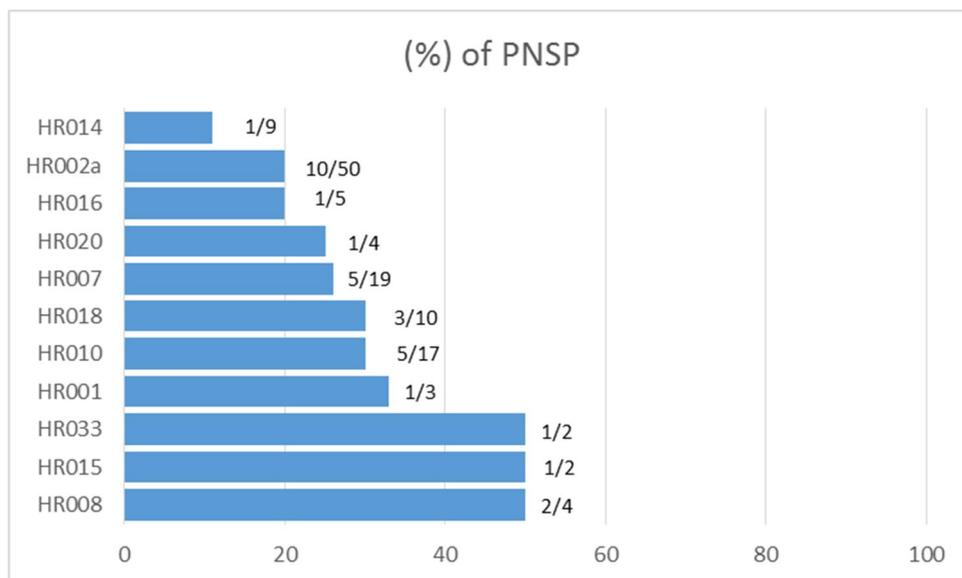
**Prikaz gram-negativnih invazivnih izolata u 2018.g. prema demografskim podacima pacijenata /
Selected details on gram-negative invasive isolates from the reporting period 2018**

	<i>E.coli</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	n=1263			n=160		n=350		n=210	
	% tot	% FREC	% CeREC	% tot	% CRA	% tot	% CeRKP	% tot	% CRPA
UZORAK SAMPLE									
Krv / Blood	99	30	13	98	94	99	40	99	27
Likvor / CSF	<1	0	0	2	100	1	25	1	33
SPOL GENDER									
M	42	34	15	65	96	53	46	64	27
fi / F	56	27	11	33	90	45	33	32	24
Nepoznato / Unknown	2	28	8	3	100	2	50	4	50
DOB AGE									
0-4	3	24	18	0	0	10	50	<1	100
5-19	<1	25	0	1	50	1	0	1	33
20-64	29	26	10	36	95	29	44	35	30
>65	66	32	14	62	96	59	37	60	24
Nepoznato / Unknown	1	43	21	1	0	1	33	3	33
ODJEL DEPARTMENT									
Intenzivna / ICU	6	17	10	28	82	19	45	13	32
Interna / Medical	75	21	13	45	100	57	38	61	26
Kirurgija / Surgery	11	26	19	17	100	11	39	15	50
Ostalo/ Other	8	15	9	10	73	13	44	8	35

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

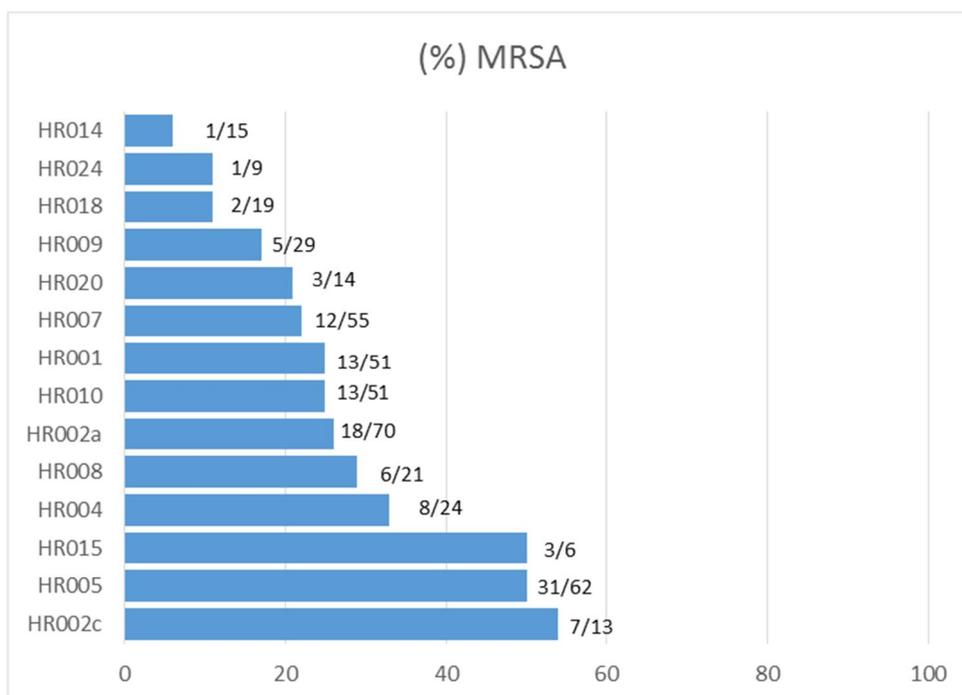
Slika 1. / Figure 1.

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



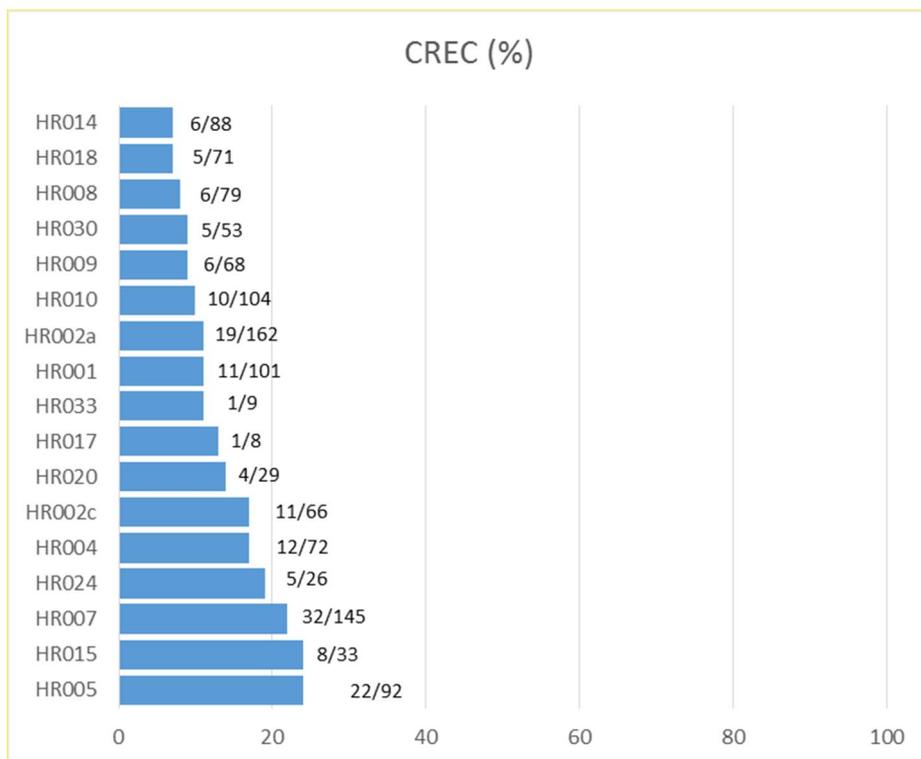
Slika 2. / Figure 2.

Udio (%) MRSA izolata po centrima /
Proportion (%) of MRSA isolates by center



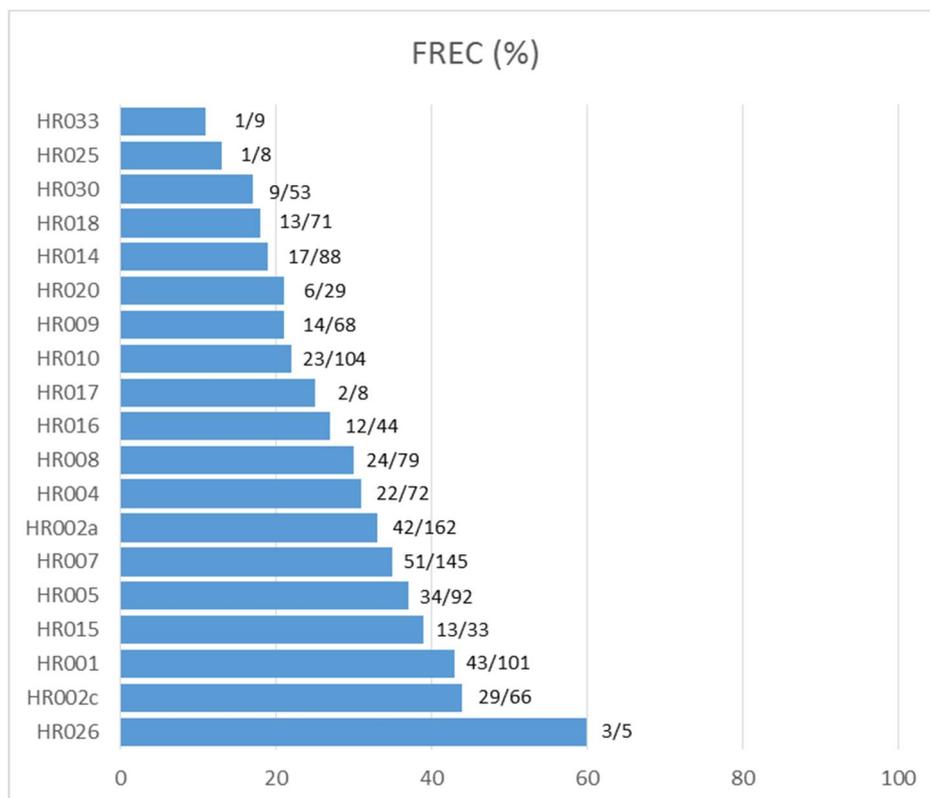
Slika 3. / Figure 3.

**Udio (%) ceftazidim rezistentnih izolata *E. coli* (CREC) po centrima /
Proportion (%) of ceftazidime resistant *E. coli* isolates (CREC) by center**



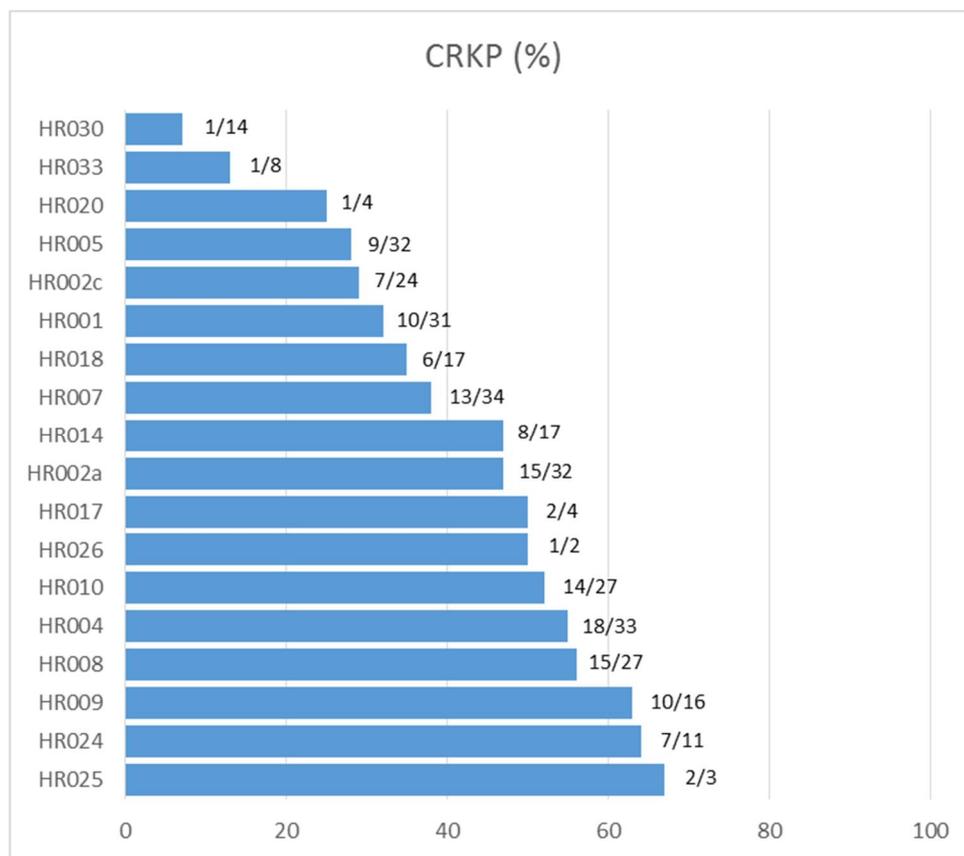
Slika 4. / Figure 4.

**Udio (%) fluorokinolon rezistentnih izolata *E. coli* (FREC) po centrima /
Proportion (%) of fluoroquinolone resistant *E. coli* isolates (FREC) by center**



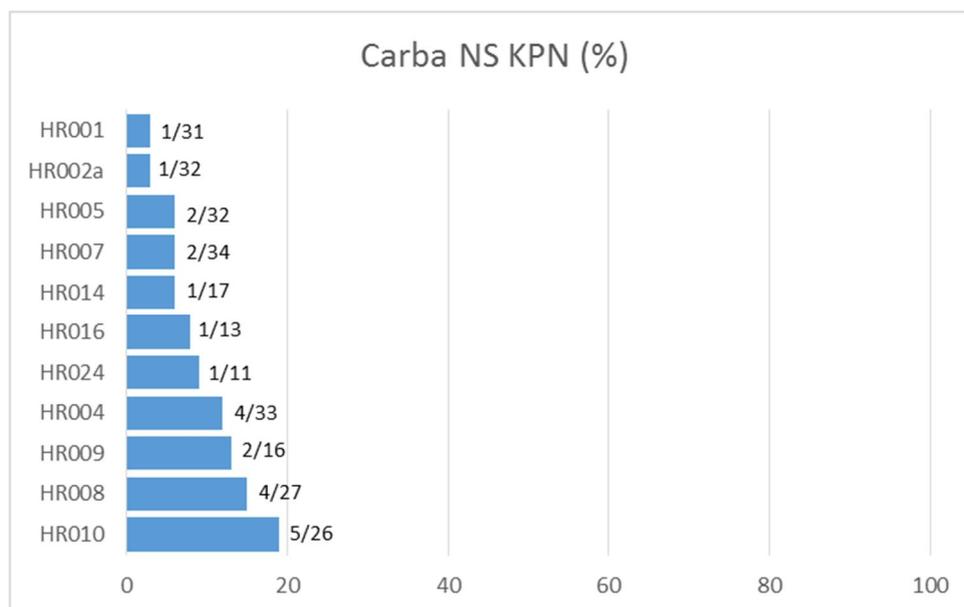
Slika 5. / Figure 5.

Udio (%) ceftazidim rezistentnih izolata *K. pneumoniae* (CRKP) po centrima /
Proportion (%) of ceftazidime resistant *K. pneumoniae* (CRKP) by center



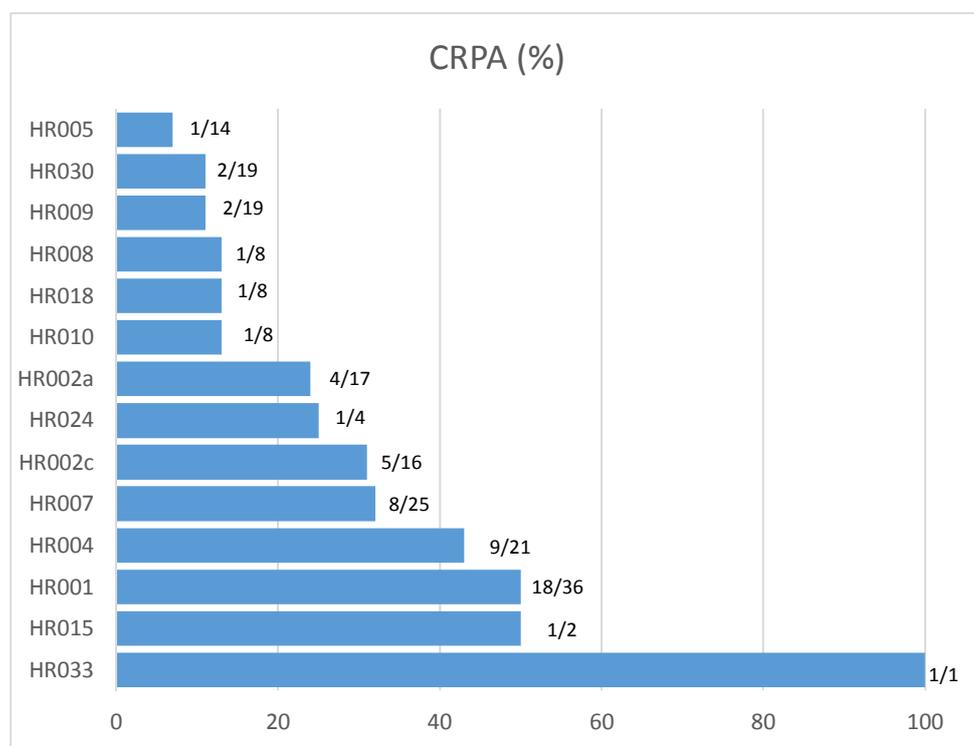
Slika 6. / Figure 6.

Udio (%) karbapenem neosjetljivih izolata *K. pneumoniae* (Carb NS KP) po centrima /
Proportion (%) of carbapenem non-susceptible *K. pneumoniae* (Carb NS KP) by center



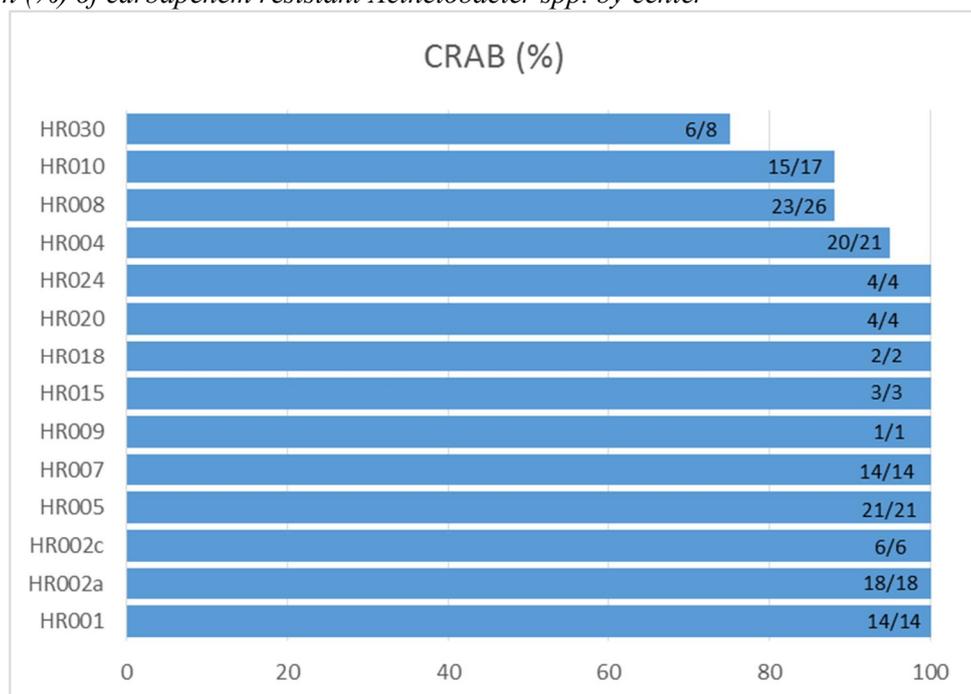
Slika 7. / Figure 7.

Udio (%) karbapenem rezistentnih izolata *P. aeruginosa* (CRPA) po centrima /
Proportion (%) of carbapenem resistant *P. aeruginosa* (CRPA) by center



Slika 8. / Figure 8.

Udio (%) karbapenem rezistentnih izolata *Acinetobacter* spp. po centrima /
Proportion (%) of carbapenem resistant *Acinetobacter* spp. by center



POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA

Marina Payerl Pal

Damjan Debelec

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

Arjana Tambić Andrašević

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

Izvanbolnička potrošnja antibiotika

Pra enje potrošnje antibiotika u Hrvatskoj započelo je 2001. godine u okviru europskog projekta - European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC). Propisana metodologija je podrazumijevala prikupljanje podataka o potrošnji antibiotika (J01) u skladu s anatomsko-terapijsko-kemijskom klasifikacijom (ATK) na petoj razini. Rezultati se prikazuju na trećoj i četvrtoj razini. Potrošnja antibiotika prikazuje se odvojeno za ambulantnu i bolničku potrošnju antibiotika.

2014. godine pra enje potrošnje prema metodologiji ESAC-Net programa nastavlja se pod okriljem europske mreže za pra enje potrošnje The European Surveillance System (TESSy). Podaci o potrošnji se unose u, za to, pripremljenu Excel tablicu-predlošak. Potrošnja antibiotika se izražava u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika po danu (DDD/TID).

Izvanbolničko pra enje potrošnje antibiotika je započelo s podacima dobivenim putem veletrgovlja, da bi se od 2012. godine započelo s pra enjem potrošnje iz dva izvora, veletrgovlja i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) kontinuirano do danas. Podaci iz HZZO-a se temelje na propisanim i izdanim receptima te ih koristimo kao slufbene podatke o potrošnji antibiotika u Republici Hrvatskoj (slika 1, tablica 2).

Kao denominator, za izračunavanje potrošnje antibiotika, se koristi broj stanovnika prema popisu stanovništva. Do 2011. godine broj stanovnika je iznosio 4 555 219 prema popisu stanovništva iz 2001. godine. Od 2012. godine koriste se podaci prema popisu stanovništva iz 2011. godine, kada je slufbeni broj stanovnika iznosio 4 284 889. Smanjenje denominatora moglo je utjecati na izračun potrošnje antibiotika u rubnim godinama.

U ožujku 2019. godine Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC) je, u skladu sa slufbenim izmjenama Suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju i statistiku lijekova iz Osla (Norwegian Institute of Public Health), uveo promjenu definiranih dnevnih doza (DDD) za devet antibiotika (tablica 1, slika 2). Od devet navedenih antibiotika, kod kojih je došlo do promjene DDD-a u Hrvatskoj se koristi sedam. Ne koristi se temocilin (J01CA17) niti parenteralni amoksisicilin (J01CA04). Radi se o značajnoj promjeni s velikim utjecajem na ukupnu potrošnju antibiotika, kao i na promjene u potrošnji po različitim klasama antibiotika u kojima je došlo do promjene DDD-a. Obzirom na izmijenjene DDD-e, a kako bismo mogli uspoređivati potrošnju antibiotika u 2018. godini s prethodnim godinama, kada su se koristile dotadašnje definirane dnevne doze te pratiti trendove ukupne potrošnje i pojedinih klasa, izračunata je potrošnja za prethodne godine prema novim DDD-ima. U tablici 2 i na slici 1 su prikazani podaci potrošnje od 2008. godine prema novim DDD-ima te smo u mogućnosti uspoređivati potrošnju antibiotika retrogradno kroz godine.

ECDC je na svojim slufbenim stranicama (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>), također, retrogradno promijenio vrijednost potrošnje antibiotika u skladu s izmijenjenim definiranim dnevnim dozama antibiotika. U Publikacijama Odbora do 2018. godine potrošnja antibiotika je prikazana na način da su korišteni DDD-i koji su tada bili aktualni, dok su od 2018. godine podaci ažurirani u skladu s izmjenama DDD-a od strane Suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju i statistiku lijekova iz Osla.

Na slici 1 i u tablici 2 je vidljiv silazni trend u ukupnoj potrošnji antibiotika od 2008. do 2011. godine (20.8; 19.4; 17.20; 16.50). 2012. godine uočljiv je skok u potrošnji na 18.30 DDD/TID, najvećim dijelom iz razloga smanjenja broja stanovnika (denominatora) prema Popisu stanovništva iz 2011. godine. Od tada do 2018. godine potrošnja oscilira od 16.80 do 18.30, dok se zadnje tri godine kreće oko 17 DDD/TID (tablica 2) bez većih promjena.

Uspoređujući i podatke o potrošnji antibiotika dobivenim iz dva izvora uočava se razlika, kao i prethodnih godina (tablica 4, slika 3)

Analiziraju i potrošnju antibiotika ovisno o izvoru podataka, uočava se veća potrošnja, kada se radi prema podacima iz veleprodajnice (18.38 DDD/TID) u odnosu na podatke dobivene iz HZZO-a (17 DDD/TID) (tablica 4; slika 3). Kao i prethodne godine najveća razlika se uočava kod klase penicilina J01C (0.7 DDD/TID) te klase makrolid-linkozamid J01F (0.19 DDD/TID) (tablica 5, slika 4). Pretpostavljamo da razlike u potrošnji, ovisno o kojem izvoru se radi, proističu iz razloga što neki pacijenti koriste privatne recepte. Moguće je i da se određeni udio antibiotika nezakonito izdaje bez recepta, no u Hrvatskoj je to rijetka praksa. Jedan od razloga razlike u podacima može biti i opskrba ambulanti primarne zdravstvene zaštite antibioticima direktno putem veleprodajnice za, uglavnom rijetke, potrebe izvanbolničke parenteralne primjene antibiotika.

Širokospektralni penicilinski antibiotici (J01CA) nastavljaju s trendom pada potrošnje (1.82 DDD/TID u odnosu na 1.97 DDD/TID u godini prije), ali kombinacija širokospektralnih antibiotika s inhibitorima beta laktamaza (J01CR) bilježi, do sada, najveću potrošnju (5.53 DDD/TID) (Tablica 2, Slika 1). Uskospektralni penicilini (J01CE) bilježe najnižu potrošnju do sada te nastavljaju s trendom pada potrošnje, dok beta-laktamaza rezistentni penicilini (J01F) godinama bilježe istu, vrlo nisku potrošnju, iako su najdjelotvorniji uskospektralni antibiotici za liječenje infekcija uzrokovanih metilicilin osjetljivim stafilokokima (MSSA).

Kod klase cefalosporina (J01D) prati se trend pada potrošnje prve (J01DB), ali povećani trend potrošnje druge (J01DC) i treće generacije (J01DD) (tablica 2, slika 1).

Nastavlja se trend pada klase tetraciklina (J01A) i klase sulfonamida s trimetoprimom (J01E). Kod obje klase se bilježi najniža potrošnja od početka praćenja potrošnje antibiotika.

Nakon pada potrošnje nitrofurantoina (J01XE) u 2017. godini, u 2018. godini se bilježi porast potrošnje, kao i kod fosfomicina, koji nakon uvođenja na tržište u 2016. godini bilježi porast potrošnje. Vjerujemo da je to odraz primjene ISKRA smjernica, prema kojima se nitrofurantoin i fosfomicin preporučuju za liječenje nekompliciranih urinarnih infekcija kao prva opcija.

Ambulantna potrošnja u Hrvatskoj u 2018. godini iznosi 91% ukupne potrošnje, što odgovara rezultatima prethodnih godina. Ambulantna potrošnja (17.00 DDD/TID) je nešto viša u odnosu na godinu prije (16.80 DDD/TID).

U tablici 6 i na slici 5 poredani su antibiotici prema potrošnji, tzv. „top lista“ najpropisivanijih antibiotika. Poredak je potpuno identičan prethodnoj godini, odnosno na prvom mjestu je kombinacija penicilina širokog spektra i inhibitora beta-laktamaza (amoksisicilin+klavulanska kiselina), slijedi penicilin širokog spektra (amoksisicilin), cefalosporin druge generacije (cefuroksim aksetil), zatim makrolid (azitromicin) te tetraciklin (doksiciklin).

Analizom potrošnje antibiotika po kvartalima (tablica 7, slika 6) uočljivo je značajno viša potrošnja u zimskim kvartalima (4.81 DDD/TID i 4.67 DDD/TID), dok je u drugom i trećem kvartalu potrošnja antibiotika niža (3.69 DDD/TID; 3.81 DDD/TID). Razlog su česte infekcije dišnog sustava tijekom zimskih mjeseci, koje se, usprkos toga što su najčešće virusne etiologije, često i nepotrebno liječe antibioticima. Veća potrošnja antibiotika je očekivano veća u zimskim mjesecima, međutim odstupanja u odnosu na potrošnju u ljetnim mjesecima su neopravdano velika, osobito u usporedbi sa zemljama koje bilježe nisku potrošnju antibiotika.

Vodeće indikacije među prvih pet dijagnoza („top lista“) za koje se ambulantno propisuju antibiotici su cystitis i akutna upala tonzila i faldrijela (tablica 8, slika 7). Za te indikacije postoje ISKRA nacionalne smjernice no primjena smjernica izgleda nije zadovoljavajuća.

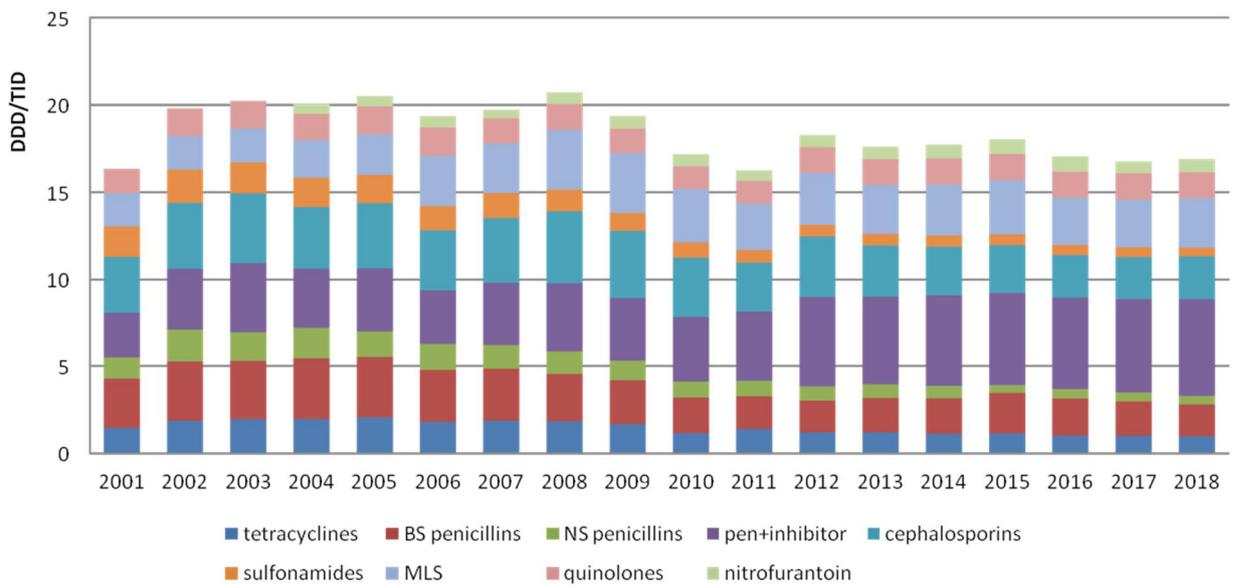
Ambulantna potrošnja čini preko 90% ukupne potrošnje antibiotika u Hrvatskoj. Beta-laktamski antibiotici su glavna okosnica antibiotske terapije (61%), od čega samo penicilinska skupina čini 46.5% potrošnje. Prema strukturi potrošnje penicilinske skupine, najveći dio potrošnje čine penicilini s inhibitorima (ko-amoksisklav).

Struktura potrošnje antibiotika, kao jedan od indikatora kvalitete propisivanja antibiotika, ukazuje na neprimjenjivanje nacionalnih smjernica u propisivanju antibiotika za liječenje grlobolje. Samo kontinuirana edukacija svih sudionika u propisivanju, izdavanju i korištenju antibiotika je put kojim se može očekivati promjena u smjeru pravilnog, odnosno racionalnog propisivanja antibiotika.

Slika 1. / Figure 1.

Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) u Hrvatskoj, 2000 - 2018.

Ambulant antibiotic consumption (DDD/TID) in Croatia, 2000 – 2018



Tablica 1. / Table 1.

Promijenjene definirane dnevne doze antibiotika (DDD)*/

DDD alterations

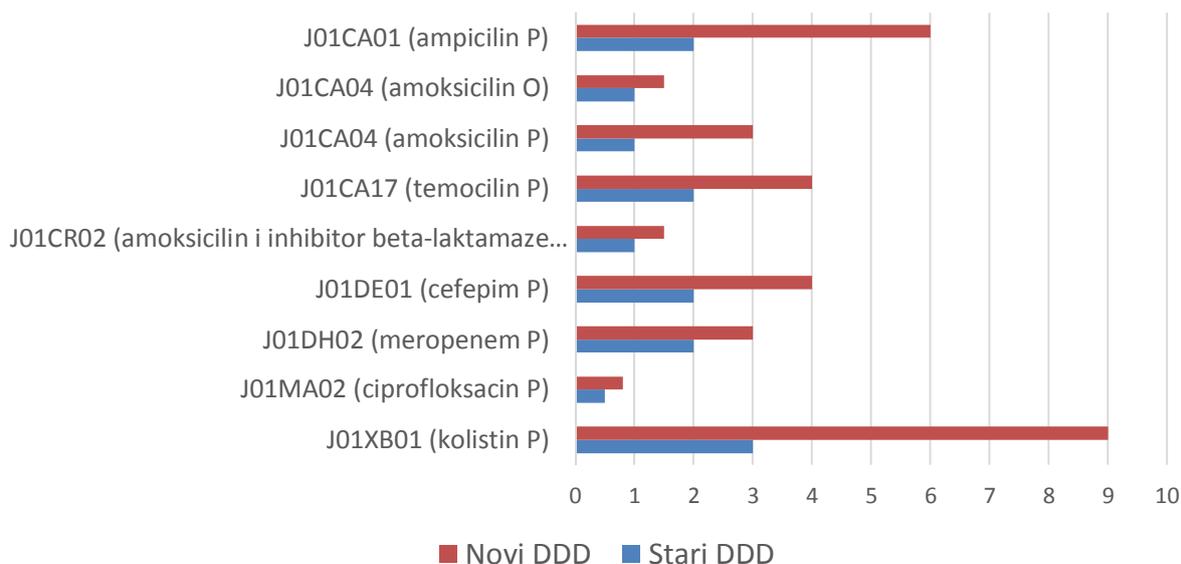
ATK -ifra	ATK naziv (aktivna supstanca)	Na in primjene	Stari DDD	Novi DDD	Jedinice
J01XB01	kolistin	Parenteralno	3	9	MU
J01MA02	ciprofloksacin	Parenteralno	0,5	0,8	g
J01DH02	meropenem	Parenteralno	2	3	g
J01DE01	cefepim	Parenteralno	2	4	g
J01CR02	amoksicilin i inhibitor beta-laktamaze	Oralno	1	1,5	g
J01CA17	temocilin	Parenteralno	2	4	g
J01CA04	amoksicilin	Parenteralno	1	3	g
J01CA04	amoksicilin	Oralno	1	1,5	g
J01CA01	ampicilin	Parenteralno	2	6	g

*Suradni centar za metodologiju i statistiku lijekova SZO, Norve-ki institue za javno zdravstvo
WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health

Slika 2. / Figure 2.

Promijenjene definirane dnevne doze antibiotika (DDD)*/

DDD alterations



Outpatient Antibiotic Consumption

Standardised surveillance of antibiotic consumption in Croatia started in 2001 within the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC). Data on antibiotic consumption (J01) are collected in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification on the fifth level, and are published on the fourth and third level, separately for hospitals and outpatient consumption.

Up until 2013, collected data were entered into ABC calculator, which was annually harmonised with the Croatian market. Since 2014 data on antibiotic consumption are entered into Excel template table, which is harmonised with the ESAC-Net template of The European Surveillance System (TESSy). Data on consumption are expressed in defined daily doses per 1.000 inhabitants daily (DDD/TID).

Since the beginning of surveillance wholesales data were the source of data for outpatient consumption. Since 2012 data are collected from two sources (wholesales data and Croatian Health Insurance Fund, CHIF reimbursement data). CHIF reimbursement data are considered as an official national data since 2012 (Table 2, Figure 1).

Same as in the previous four years, in 2018 the Census of 2011 was used as a denominator (4 284 889), while up until 2012 a denominator was the Census of 2001 (4 555 219).

In March 2019 the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) has changed DDDs for nine antibiotics which is in accordance with the official changes of the Norwegian Institute of Public Health, the WHO Collaboration Centre for Drug Statistics Methodology (Table 1, Figure 2). Seven out of these nine antibiotics are used in Croatia. Temocillin (J01CA17) and parenteral amoxicillin (J01CA04) are not used in Croatia. Changes in DDDs induced significant changes in reported levels of antibiotic consumption. In order to be able to compare historical data with the 2018 data we have recalculated historical consumption data using current DDD values (Figure 1, Table 2).

ECDC has also recalculated historical antibiotic consumption data in accordance with the current DDDs (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>). Croatian historical antibiotic consumption data are recalculated in the Publication presenting 2018 data but not in the earlier yearly reports.

Figure 1 and Table 2 demonstrate decreasing trend in total antibiotic consumption from 2008 to 2011 (20.8; 19.4; 17.20; 16.50). In 2012 consumption level increased to 18.30 DDD/TID, mostly due to the decrease in the number of inhabitants (denominator) according to the 2011 Census. Since then consumption levels oscillate from 16.80 to 18.30 and in the last three years levels are approx. 17 DDD/TID with no major changes (Table 2).

Same as in the previous years, there is a difference in antibiotic consumption depending on the source of data (Table 4, Figure 3). Antibiotic consumption is higher when expressed as wholesales data (18.38 DDD/TID) than as CHIF reimbursement data (17 DDD/TID) (Table 4, Figure 3). Again, the biggest difference is observed in the penicillins class J01C (0.7 DDD/TID), and in the macrolide-lincosamide class J01F (0.19 DDD/TID) (Table 5, Figure 4). Differences in antibiotic consumption data depending on the source of data could be a consequence of obtaining antibiotics with private prescriptions which are not reimbursed. Another reason may be antibiotic over-the-counter sale, although this is not a common practice in Croatia. Although not a very common practice, direct purchasing from wholesalers of mostly parenteral antibiotics by primary care offices may also influence the difference in data.

Consumption of the broad spectrum penicillins (J01CA) continues to decrease (1.82 DDD/TID compared to 1.97 DDD/TID in the previous year) but consumption of the penicillin and inhibitor combination (J01CR) has reached the highest level so far (5.53 DDD/TID) (Table 2, Figure 1). Narrow spectrum penicillins (J01CE) have reached the lowest level of consumption so far and beta-lactamase resistant penicillins (J01F) demonstrate continuous low level of consumption in spite of being the best choice for treatment of infections caused by methicillin susceptible staphylococcus (MSSA).

Consumption of the first generation cephalosporins (J01DB) is decreasing, but consumption of the second (J01DC) and the third generation cephalosporins (J01DD) is increasing (Table 2 and Figure 1).

Consumption of tetracyclines (J01AA) and sulphonamides + trimethoprim (J01E) has a decreasing trend and is the lowest ever.

After a decrease in nitrofurantoin (J01XE) consumption in 2017, an increase in consumption was recorded in 2018. Similarly, fosfomycin consumption is increasing since its introduction to the Croatian market in 2016. This is in line with the ISKRA guidelines for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections.

In 2018, the outpatient antibiotic consumption makes up 91% of total antibiotic consumption and that is similar as recorded in the previous years. Ambulatory consumption in 2018 (17 DDD/TID) is somewhat higher than in the previous year (16.80 DDD/TID).

Table 6 and Figure 5 show the consumption of the most frequently used antibiotics (the top list). The order of the most used antibiotics is the same as in the previous year with combinations of broad spectrum penicillins with inhibitors being first, followed by the broad spectrum penicillins (amoxicillin), second generation cephalosporins (cefuroxime axetil), macrolides (azithromycin) and tetracyclines (doxycycline).

Analysis of outpatient antibiotic consumption by quarters demonstrates higher consumption during winter (4.81 DDD/TID and 4.67 DDD/TID) and lower consumption during 2nd and 3rd quarter (3.69 DDD/TID and 3.81 DDD/TID) (Table 7, Figure 6). Higher consumption during winter reflects the higher incidence of respiratory tract infections during this period but most of these infections are of viral origin and do not influence antibiotic consumption that much in countries with more rational antibiotic prescribing.

The most frequent indications among the top five diagnosis for antibiotic prescribing in a community are cystitis and acute tonsillitis and pharyngitis (Table 8 and Figure 7). For these indications national ISKRA guidelines were developed but compliance with the guidelines does not seem to be adequate.

Outpatient antibiotic consumption makes >90% of total consumption in Croatia. Beta-lactams are the mainstay of antibiotic therapy (61%) out of which 46.5% are penicillins. The most frequently used penicillin is co-amoxiclav.

Structure of antibiotic consumption is one of the indicators of rational antibiotic prescribing and in Croatia it indicates poor compliance with national guidelines for sorethroat. Rationalization in antibiotic consumption can only be achieved through continuous education of all those who prescribe, dispense or consume antibiotics.

Tablica 2. / Table 2.

Izvanbolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)

Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2008	2009	2010	2011	2012 *	2013	2014	2015	2016	2017	2018
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	1,83	1,66	1,15	1,39	1,19	1,19	1,12	1,14	1,02	1,00	0,98
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	2,71	2,52	2,04	1,88	1,83	1,98	2,03	2,31	2,11	1,97	1,82
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	1,29	1,12	0,91	0,88	0,82	0,79	0,72	0,46	0,55	0,51	0,48
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01
JO1CR	Kombinacije s beta- laktamaza inhibitorima Combinations with inhibitors	3,96	3,57	3,70	3,95	5,09	5,00	5,20	5,31	5,22	5,34	5,53
JO1DB	Cefalosporini I gen. cephalosporins	1,65	1,28	1,05	0,84	0,79	0,77	0,72	0,66	0,60	0,47	0,38
JO1DC	Cefalosporini II gen. cephalosporins	1,72	1,77	1,59	1,26	1,95	1,77	1,85	1,85	1,69	1,67	1,73
JO1DD	Cefalosporini III gen. Cephalosporins	0,74	0,86	0,82	0,77	0,79	0,45	0,24	0,23	0,20	0,33	0,41
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	1,24	1,03	0,87	0,73	0,67	0,67	0,65	0,63	0,59	0,55	0,50
JO1F	Macrolides, lincosamides	3,43	3,43	3,04	2,63	2,97	2,80	2,91	3,10	2,71	2,75	2,83
JO1G	Aminoglikozidi Aminoglycosides	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,04	0,01	0,00	0,01	0,01
JO1MA	Fluorokinoloni Fluoroquinolones	1,49	1,41	1,31	1,32	1,49	1,47	1,50	1,50	1,49	1,50	1,48
JO1XE	Nitrofurantoin	0,66	0,72	0,69	0,60	0,68	0,72	0,79	0,83	0,88	0,68	0,76
JO1XX	Fosfomicin	-	-	-	-	-	-	-	-	0,004	0,05	0,08
UKUPNO TOTAL		20,80	19,40	17,20	16,50	18,30	17,60	17,80	18,00	17,10	16,80	17,00

*Do 2012.g.izvor podataka su bile veletrgoerije, po ev-i s 2012.g. izvor podataka je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje / Until 2012 wholesalers were the source of data and starting with 2012 Croatian Health Insurance Fund data are used

Do 2012.g. korišten je popis stanovništva iz 2001, po ev-i s 2012.g. korišten je popis iz 2011/ The Croatian Bureau of Statistics, Census 2001 was used until 2012 and starting with 2012 Census 2011 was used

Tablica 3. / Table 3.

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)

Hospital antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2008	2009	2010 *	2011	2012 **	2013	2014	2015	2016	2017	2018
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	0,06	0,06	0,04	0,06	0,06	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	0,05	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,02	0,00	0,04	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04
JO1CR	Kombinacije s inhibitorima Combinations with inhibitors	0,21	0,21	0,32	0,35	0,40	0,35	0,37	0,38	0,37	0,38	0,40
JO1DB	Cefalosporini I gen. cephalosporins	0,06	0,04	0,10	0,20	0,10	0,08	0,09	0,10	0,10	0,10	0,09
JO1DC	Cefalosporini II gen. cephalosporins	0,20	0,16	0,20	0,21	0,23	0,21	0,20	0,17	0,19	0,20	0,20
JO1DD + JO1DE	Cefalosporini III + IV gen. cephalosporins	0,15	0,17	0,15	0,15	0,16	0,15	0,18	0,18	0,16	0,17	0,16
JO1DH	Carbapenems	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,08	0,07
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	0,07	0,06	0,05	0,04	0,06	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04
JO1F	Macrolides, lincosamides	0,12	0,13	0,13	0,14	0,16	0,15	0,14	0,15	0,15	0,16	0,16
JO1G	Aminoglikozidi Aminoglycosides	0,11	0,10	0,14	0,12	0,11	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,09
JO1MA	Fluorokinoloni Fluoroquinolones	0,19	0,20	0,22	0,19	0,19	0,19	0,20	0,21	0,21	0,23	0,24
JO1XA	Glycopeptides	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03	0,04	0,05
JO1XD	Metronidazole	0,07	0,05	0,07	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,10	0,11	0,15
JO1XE	Nitrofurantoin	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01
JO1XX	Fosfomicin	-	-	-	-	-	-	-	-	0,001	0,02	0,02
UKUPNO TOTAL		1,38	1,29	1,59	1,69	1,75	1,58	1,65	1,70	1,65	1,74	1,80

* Do 2010.g. kori-teni su podaci dobiveni putem veletrgoerija, a po ev-i od 2010.g. podaci iz bolni kih ljekarni / Until 2010 wholesales data were used and starting in 2010 hospital pharmacy data were usedfi

** Do 2012.g. kori-ten je popis stanovni-tva iz 2001, po ev-i s 2012.g. kori-ten je popis iz 2011/ The Croatian Bureau of Statistics, Census 2001was used until 2012 and starting with 2012 Census 2011 was used

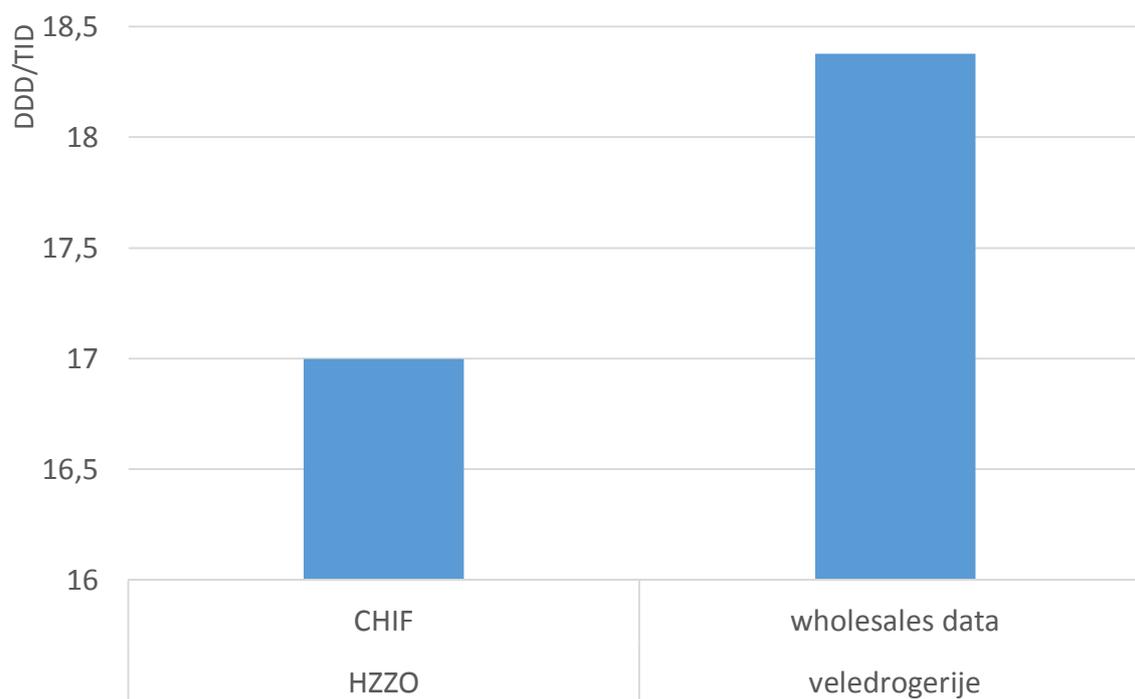
Tablica 4. / Table 4.

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

	HZZO CHIF	veletrgoerije wholesales data
DDD	26544567,04	28747983,15
DDD/TID	17,00	18,38

Slika 3. / Figure 3.

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



Tablica 5. / Table 5.

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

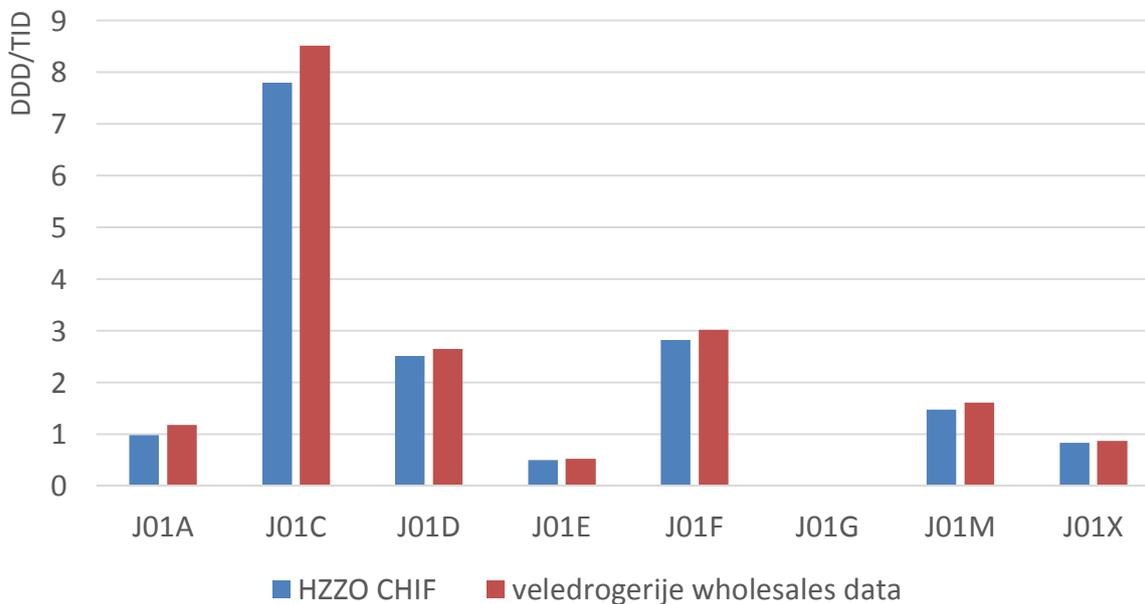
Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID) by class, comparison between CHIF data and wholesales data

DDD/TID	HZZO CHIF	veledrogerije wholesales data
J01A	0,98	1,18
J01C	7,81	8,52
J01D	2,52	2,65
J01E	0,50	0,53
J01F	2,83	3,02
J01G	0,004	0,01
J01M	1,48	1,61
J01X	0,84	0,87

Slika 4. / Figure 4.

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

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



Tablica 6. / Table 6.

**Ambulantna potrošnja antibiotika („top 5“ antibiotika – DDD/TID), izvor podataka - HZZO/
Ambulatory antibiotic consumption („top 5“ antibiotics- DDD/TID); origin of data-CHIF**

klasa	DDD/TID
J01CR02 (Amoksisilin + klavulanska kiselina)	8,29
J01CA04 (Amoksisilin)	2,73
J01DC02 (Cefuroksimaksetil)	1,73
J01FA10 (Azitromicin)	1,64
J01AA02 (Doksiciklin)	0,98

Slika 5. / Figure 5.

**Ambulantna potrošnja antibiotika („top 5“ antibiotika – DDD/TID), izvor podataka - HZZO/
Ambulatory antibiotic consumption („top 5“ antibiotics- DDD/TID); origin of data-CHIF**



Tablica 7. / Table 7.

Ambulantna potrošnja antibiotika po kvartalima – DDD/TID, izvor podataka - HZZO

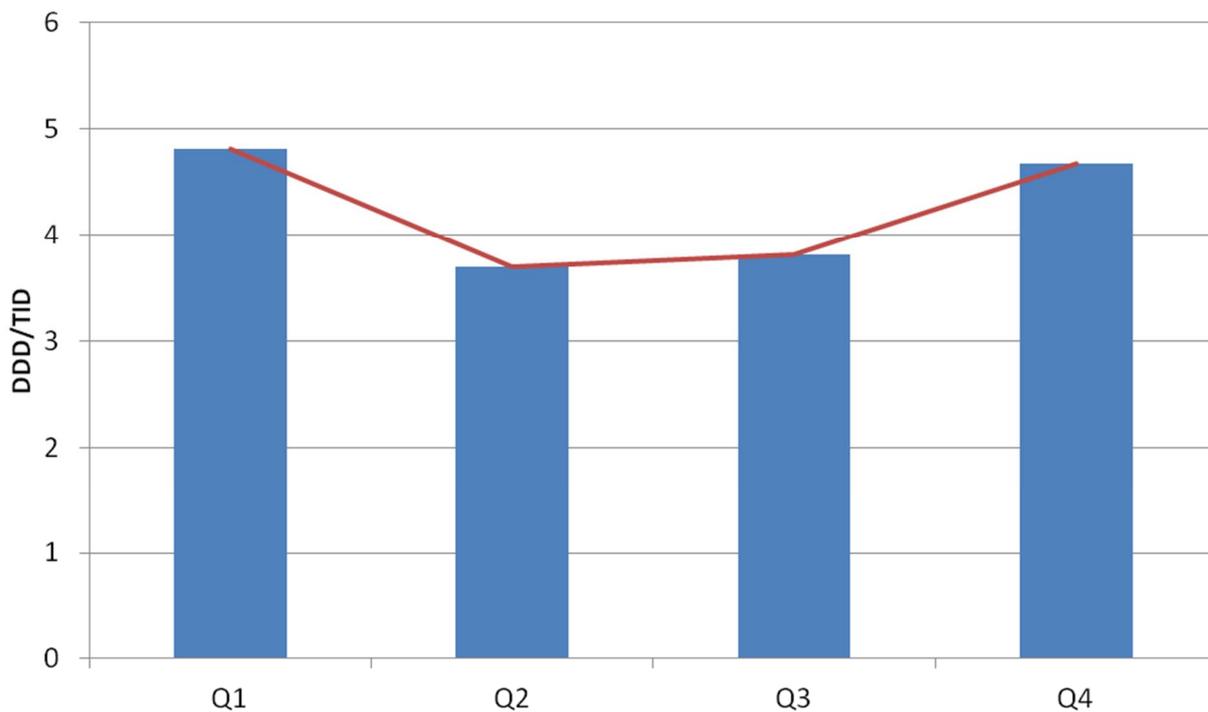
Ambulatory antibiotic consumption – by quarters DDD/TID; origin of data-CHIF

kvartal	DDD/TID
I	4,81
II	3,69
III	3,81
IV	4,67

Slika 6. / Figure 6.

Ambulantna potrošnja antibiotika po kvartalima – DDD/TID, izvor podataka - HZZO

Ambulatory antibiotic consumption – by quarters DDD/TID; origin of data-CHIF



Tablica 8. / Table 8.

Ambulantna potrošnja antibiotika „top 5“ dijagnoza – DDD/TID, izvor podataka - HZZO

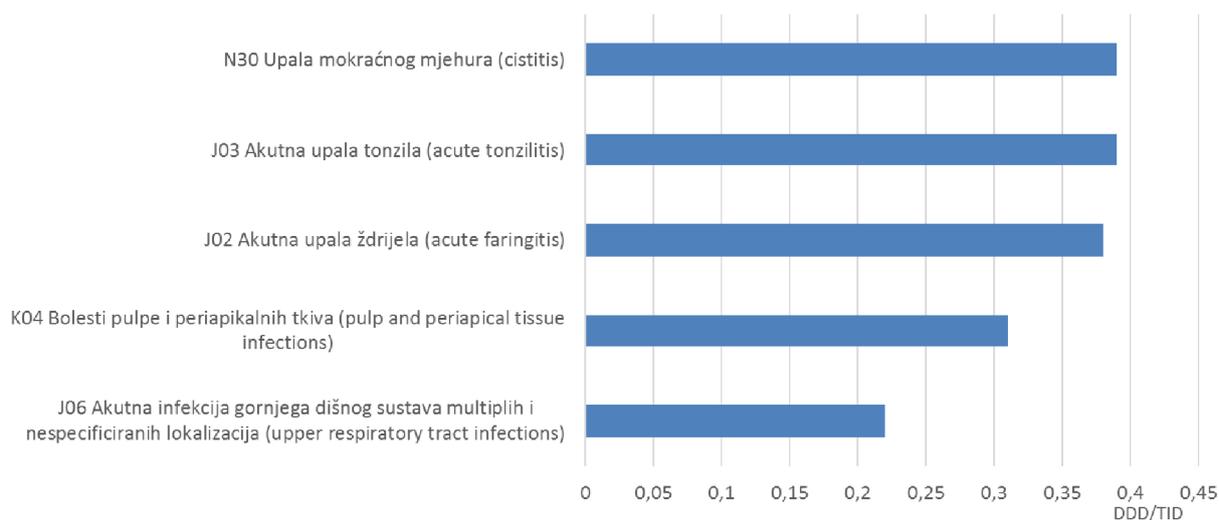
Ambulatory antibiotic consumption „top 5“ diagnosis – DDD/TID, origin of data-CHIF

MKB dijagnoza	DDD/TID
N30 Upala mokra nog mjehura (cistitis)	0,39
J03 Akutna upala tonzila (acute tonsillitis)	0,39
J02 Akutna upala fđrijela (acute faringitis)	0,38
K04 Bolesti pulpe i periapikalnih tkiva (pulp and periapical tissue infections)	0,31
J06 Akutna infekcija gornjega di-nog sustava multiplih i nespecificiranih lokalizacija (upper respiratory tract infections)	0,22

Slika 7. / Figure 7.

Ambulantna potrošnja antibiotika „top 5“ dijagnoza – DDD/TID, izvor podataka - HZZO

Ambulatory antibiotic consumption „top 5“ diagnosis – DDD/TID, origin of data-CHIF



Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama

Bolni ka potrošnja antibiotika odvojeno se prati od ambulantne potrošnje (tablica 3). Zadnjih devet godina potrošnja se prati iz dva izvora, iz bolni kih ljekarni i putem veleadrogerija. Prije dvojnog pra enja podaci o bolni koj potrošnji prikupljali su se samo putem veleadrogerija.

Uz podatke o potrošnim antibioticima bolnice dostavljaju i administrativne podatke, koji su neophodni za izra un potrošnje. To su podaci o broju bolni kih dana, broju primitaka pacijenata te broju bolni kih kreveta. Podaci se prikupljaju za itavu bolnicu i odvojeno za jedinice intenzivnog lije enja (JIL) i to prema vrstama (mješoviti, kirurški, internisti ki, pedijatrijski i dr.). Temeljem dobivenih podataka potrošnja antibiotika se mođe izraziti u definiranim dnevnim dozama na 100 bolni koopskrbnih dana (DDD/100 BOD), što zna ajno pove ava mogu nost detaljnijeg i preciznijeg pra enja potrošnje kako na razini pojedina ne bolnice, tako i na nacionalnoj razini. Od 2011. godine u pra enje bolni ke potrošnje uklju ena je i potrošnja antibiotika u dnevnim bolnicama, a denominatoru su uz bolni ke dane pridruđeni terapijski dani dnevne bolnice.

Usporedba bolni ke potrošnje antibiotika prema podacima dobivenim od veleadrogerija i podacima iz bolni kih ljekarni prikazana je u tablici 9 i slici 8. Kao i prethodnih godina, ne postoji potpuna podudarnost, tako da za prošlu godinu razlika, ovisno o izvoru podataka, iznosi 0.18 DDD/TID u korist podataka dobivenih iz bolni kih ljekarni, što je najve a razlika od kada se prati potrošnja iz dva izvora.

Za 2018.godinu sve bolnice (ukupno 68) su poslale podatke o bolni koj potrošnji antibiotika elektronskim putem na adresu iskra.antibiotici@gmail.com. Nakon zaprimanja i obrade podataka svaka bolnica dobiva obra ene podatke na provjeru. Svim bolnicama smo omogu ili i potakli ih da dostave podatke o potrošnji elektronskim putem direktno iz informati kih sustava bolni kih ljekarni, što su u 2018.godini u inile etiri bolnice (samo jedna više od godine prije). Radi se o jednostavnom i sigurnom na inu dostave podataka s minimalnom mogu noš u pogreške tijekom daljnje obrade.

Osim podataka za aktualnu godinu u tablici 3 se nalaze i rezultati prethodnih godina koji prikazuju ukupnu potrošnju antibiotika i potrošnju po klasama antibiotika radi usporedbe i uo avanja trendova u potrošnji. Koriste i nove DDD za devet antibiotika (tablica 1) u skladu s preporukama ECDC-a, prera unati su podaci za prethodne godine kako bi se mogli uspore ivati s podacima u 2018. godini (tablice 3, 9-11, 14,16,18,20 I slike 8-10, 13,15,17,19). Bolni ka potrošnja antibiotika u 2018. godini iznosi 1.80 DDD/TID (tablica 3), što je u usporedbi s prethodnim godinama, najviše bolni ka potrošnja do sada. Bolni ka potrošnja antibiotika izrađena na 100 bolni kih dana (BOD) u 2018. godini iznosila je 40.70 DDD/BOD (tablica 10, slika 9), što je, isto tako najviše do sada te ukazuje na nastavak trenda porasta potrošnje (36.01; 37.35; 37.99; 39.84; 40.70).

U odnosu na 2018. godinu došlo je do odre enih promjena u trendovima potrošnje pojedinih klasa antibiotika (tablica 11, slika 10), tako da se biljeđi daljnji pad potrošnje za klase tetraciklina (J01A), cefalosporina (J01D) koji su prošle godine imali najviše porast potrošnje u odnosu na prethodne godine te aminoglikozida koji nastavljaju silazni trend potrošnje. Bez obzira na manju potrošnju cefalosporina oni su i nadalje vode a klasa me u antibioticima po potrošnji u bolnicama. U 2018. godini rasla je potrošnja klase penicilina (J01C), kinolona (J01M), sulfonamida i trimetoprima (J01E) te makrolid-linkozamid skupine (J01F). Najviše porast je zabiljeđen u klasi ostali (J01X) i to ak za 1 DDD/100BOD, sa 4.38 na 5.38 DDD/100 BOD. Skupinu ostali antibioticiö velikim djelom ine metronidazol te rezervni antibiotici glikopeptidi (J01XA) i polimiksini (J01XB) (tablica 10, slika 9). Porast potrošnje metronidazole je vjerojatno odraz ve e incidencije *Clostridioides difficile* infekcija.

U poretku prvih pet antibiotika po bolni koj potrošnji u odnosu na prošlogodišnji poredak došlo je do zamjene etvrtog i petog mjesta po redu. Na prvom mjestu s najve om potrošnjom je ko-amoksiklav, slijedi ga cefalosporin druge generacije ö cefuroksim aksetil, zatim kinolon - ciprofloksacin. Metronidazol je zauzeo etvrto mjesto, dok je cefalosporin 3.generacije (ceftriakson) na petom mjestu (tablica 11, slika 10).

Obzirom na aktualne promjene DDD-a za devet antibiotika, po ev-i od ove publikacije za 2018. godinu, bolni ka potro-nja je obra ena u skladu s tim izmjenama. Radi usporedbe podataka, za pojedine bolnice samo su podaci za 2017. godinu prera unati u nove DDD vrijednosti.

Podatke o potro-nji antibiotika dostavilo je 13 **kliničkih ustanova** (tablica 13, slika 12). Raspon potro-nje se kretao od 26.9 do 121.2 DDD/100 BOD, ovisno o profilu klini ke ustanove. Kod pet klini kih ustanova (K01; K07; K09; K11; K13) se uo ava porast u potro-nji antibiotika. Sedam klinika (K02; K03; K04; K05; K06; K08; K15) je zabilježilo pad potro-nje antibiotika, dok jedna klinika (K14) ima gotovo identi nu potro-nju u obje godine. Najve i skok u potro-nji uo ava se kod Klinike 09, kod koje je potro-nja porasla s 25.6 na 35.8 DDD/100 BOD od godine do godine. Kroz razradu potro-nje glavni razlog je veliki skok u potro-nji klase kinolona (u 2017. godini 6.8 DDD/100 BOD; u 2018. godini 11.1). Na tablici 14 i slici 13 prikazana je potro-nja po klinikama u dvije zadnje godine 2017. i 2018.

Najhomogeniju skupinu bolnica ine **opće bolnice**, njih 22, koje se me usobno mogu uspore ivati po potro-nji antibiotika. Potro-nja antibiotika u op im bolnicama se kre e u –irokom rasponu od 41.0 do 85.1 DDD/100 BOD, –to odraflava velike razlike u propisivanju antibiotika u ovoj skupini bolnica (tablica 15, slika 14). Pet bolnica (O01; O02; O04; O14; O19) se kre e u rasponu potro-nje izme u 41 i 50 DDD/BOD. Osam bolnica (O08; O11; O12; O17; O18; O22; O23; O24) se nalazi u rasponu potro-nje od 51 do 60 DDD/100 BOD, –to ini tu grupu bolnica najve om. Sedam bolnica (O03; O05; O07; O10; O13; 015; O21) je u kategoriji potro-nje antibiotika od 61 do 70 DDD/100BOD. Jedna bolnica (O09) je po potro-nji u grupi s rasponom od 71 do 80 DDD/100 BOD te jedna (O20) s potro-njom iznad 80 DDD/100 BOD, –to je dvostruko vi-e od bolnice (O02) s najnižom potro-njom. Jedanaest op ih bolnica pove alo je potro-nju antibiotika u 2018. godini, dok je kod devet uo en pad potro-nje (tablica 16 i slika 15).

Potro-nja antibiotika u **psihijatrijskim bolnicama** se kre e od 1.4 do 11.4 DDD/100 BOD (tablica 17, slika 16). U 2018. godini u etiri psihijatrijske bolnice (P01; P02; P04; P07) uo ava se porast potro-nje, dok je u etiri bolnice potro-nja u padu (P03; P06; P08; P09). Kod bolnice P05 nema promjena u potro-nji u zadnje dvije godine. Najve i porast (2.7 DDD/100 BOD) u potro-nji se vidi kod psihijatrijske bolnice P07 dok je kod bolnice P09 zabilježen najve i pad u potro-nji (4.5 DDD/100 BOD) (tablica 18 i slika 17).

Specijalne bolnice su podijeljene u dvije velike grupe s obzirom na njihov profil rada i kao takve biljeffe veliki raspon u potro-nji antibiotika (tablica 19, slika 18). U prvoj skupini nalazi se 10 bolnica, koje su namijenjene lije enju (akutnom/kroni nom), dok je u drugoj skupini 14 ustanova namijenjeno rehabilitaciji. U prvoj skupini ustanova raspon potro-nje antibiotika se kre e od 7.6 do 60.3 DDD/100 BOD. T est bolnica biljeffi porast potro-nje. U skupini specijalnih bolnica namijenjenih rehabilitaciji kretanje potro-nje antibiotika je od 0.2 do 9.8 DDD/100 BOD, a njih pet ima zabilježen porast potro-nje. Na tablici 20 i slici 19 prikazana je potro-nja u specijalnim bolnicama u 2017. i 2018. godini.

U zaklju ku, nastavlja se trend porasta boni ke potro-nje antibiotika u Hrvatskoj. Najve i skok potro-nje biljeffi se u sklpini ostali antibiotici (J01X), koju ine razli ite skupine antibiotika, me u kojima su i rezervni antibiotici. Primjena antibiotika u bolnicama zahtijeva posebnu pozornost zbog sve ve eg broja razli itih vi-estrukootpornih bakterija kao uzro nika bolni kih infekcija za koje je smanjena mogu nost lije enja. Program rukovo enog antimikrobnog lije enja (antimicrobial stewardship, AMS) treba zaffivjeti u hrvatskim bolnicama, kako bi im dufle sa uvali u inkovitost antibiotika. Podaci o potro-nji antibiotika u pojedinim ustanovama su prvi korak u osmi-ljavanju strategija AMS programa.

Antibiotic consumption in Croatian hospitals

Antibiotic consumption in Croatian hospitals is monitored separately from outpatient consumption (Table 3). For the last nine years antibiotic consumption has been monitored using two sources of data, hospital pharmacies and wholesales data. Until then only wholesales data was available for surveillance.

To calculate hospital antibiotic consumption, it is necessary to obtain essential administrative data. These data include number of bed days, number of admissions, number of hospital beds. Data is collected separately for the whole hospital and intensive care units (mixed, surgical, intern, paediatrics and other). Data on consumption can be expressed in defined daily doses per 100 bed days (DDD/100 BD), which enables more detailed and precise surveillance of antibiotic consumption, not only for individual hospital but also on the national level. Since 2011 antibiotics used in daily hospitals are included in hospital antibiotic consumption and the number of daily hospital therapy days was added to the number of hospital bed days in a denominator.

The Table 9 and the Figure 8 show parallel monitoring of antibiotic consumption from wholesales data and data from hospital pharmacies. As in previous years, the data obtained from different sources do not entirely match and the difference is 0.18 DDD/TID which is the highest discrepancy since we started to compare the two sources.

All hospitals (68) sent their data on antibiotic consumption electronically to iskra.antibiotici@gmail.com. After processing, each hospital received the processed data to check and compare with the results for previous years. All hospitals had the opportunity to send the data directly from pharmacy information systems, and in 2018 four hospitals used this opportunity (only one more than the previous year). That is a simple and secure way to send data and possible errors during processing are minimal.

The Table 3 contains data for the current year and previous years so that trends in consumption could be visible. In accordance with ECDC recommendations historical data were recalculated into new DDDs for the nine antibiotics (Table 1) so that they can be compared with the 2018 data (Tables 3, 9-11, 14,16,18,20 and Figures 8-10, 13,15,17,19). Hospital antibiotic consumption in 2018 amounted to 1.80 DDD/TID (Table 3), which is the highest level recorded so far. Hospital consumption expressed as 40.70 DDD/100 BD also demonstrates increasing trend when compared with previous years (36.01; 37.35; 37.99; 39.84; 40.70) (Table 10, Figure 9).

In 2018 changes were detected in consumption of certain antibiotic classes (Table 11, Figure 10). There was a decrease in consumption of tetracyclines (J01A), cephalosporins (J01D) which showed an increase last year and aminoglycosides. Regardless of the decrease in cephalosporin consumption, these are still the most used antibiotics in hospitals. In 2018 there was an increase in consumption of penicillins (J01C), quinolones (J01M), sulphonamide trimethoprim (J01E) and macrolide/lincosamides (J01F). The highest increase, as much as 1 DDD/100 BD (from 4.38 to 5.38 DDD/100 BOD), was recorded for antibiotics classified as other (J01X). This group contains mostly metronidazole and reserve antibiotics such as glycopeptides (J01XA) and polimixins (J01XB) (Table 10, Figure 9). Increase in metronidazole use may be due to the increase in *Clostridioides difficile* infections.

Among the most frequently used antibiotics there was a switch between the fourth and fifth ranked antibiotic. Amoxicillin with clavulanic acid is still first in the rank, followed by cefuroxime axetil and ciprofloxacin. Ceftriaxone dropped to the fifth position and metronidazole is on the fourth position (Table 11, Figure 10).

Starting with the 2018 data publication, hospital antibiotic consumption will be expressed in the new DDDs. To enable comparison of data for individual hospitals, individual hospital data for the year 2017 only were recalculated using changed DDDs.

Thirteen **tertiary care hospitals** sent their data on antibiotic consumption (Table 13, Figure 12). Antibiotic consumption in these hospitals ranges from 26.9 to 121.2 DDD/100 BD. The differences in consumption reflect different hospital institution profiles. In five clinics (K 01; K 07; K 09; K 11; K 13) there is an increase in antibiotic consumption. In seven clinics there is a decrease in consumption (K 02; K 03; K 04; K 05; K 06; K 08; K 15) and there was no change in one clinic (K 14). In the clinic K 09 consumption showed the highest increase, rising from 25.6 to 35.8 DDD/100 BD. Consumption analysis reveals that an increase in total consumption was mostly influenced by quinolone consumption (6.8 DDD/100 BD in 2017; 11.1 DDD/100 BD in 2018). Comparison between the 2017 and 2018 consumption is shown in Table 14 and Figure 13.

The group consisting of 22 **general hospitals** is the most homogeneous group, so the data on antibiotic consumption can be easily compared. Antibiotic consumption in general hospitals ranges between 41.0 and 85.1 DDD/100 BD, which reflects huge differences in antibiotic prescribing among these hospitals (Table 15, Figure 14). Five hospitals (O01; O02; O04; O14; O19) show a consumption range between 41-50 DDD/100 BD. Eight hospitals (O08; O11; O12; O17; O18; O22; O23; O24) are in the consumption range from 51 to 60 DDD/100 BD. The consumption in seven general hospitals varies between 61 and 70 DDD/100 BD (O03; O05; O07; O10; O13; O15; O21). One hospital (O09) is in a consumption range between 71-80 DDD/100 BD and one (O20) in a range over 80, which is double the level of the hospital with the lowest consumption (O02). In eleven general hospitals there is an increase in antibiotic consumption in 2018, and in nine hospitals there is a decrease in consumption (Table 16, Figure 15).

Antibiotic consumption in **psychiatric hospitals** ranges from 1.4 to 11.4 DDD/100 BD (Table 17, Figure 16). In 2018, four psychiatric hospitals registered an increase in consumption (P 01; P 02; P 04; P07), while four hospitals registered a decrease in antibiotic consumption (P03; P06; P08; P09). Hospital P05 showed no change in consumption over the two years. The hospital P 07 has the highest increase (2.7 DDD/100 BD) in consumption, while the hospital P09 recorded the most remarkable decrease (4.5 DDD/100 BD) in consumption (Table 18, Figure 17).

Specialized hospitals are divided into two large groups with regard to their patient profile, and they are characterised by a wide range in antibiotic consumption (Table 19, Figure 18). In the first group there are 10 hospitals where patients (acute/chronic) are treated, while in the other group there are 14 rehabilitation facilities. The first group has the consumption range from 7.6 to 60.3 DDD/100 BD. Six of these hospitals show increase in antibiotic consumption. In the group of rehabilitation facilities, the range is from 0.2 to 9.8 DDD/100 BD and five of these facilities show increase in consumption (Table 20, Figure 19).

In conclusion, there is a continuous increasing trend in hospital antibiotic consumption in Croatia. The biggest increase is recorded for the group *other antibiotics* (J01X), which contains antibiotics of last resort. Antibiotic use in hospitals deserves special attention as multidrug resistant bacteria are more often causing health care associated infections with very restricted treatment options. Antimicrobial stewardship (AMS) programs should be implemented in Croatian hospitals to preserve efficacy of antibiotics. Analysing antibiotic consumption data is the first step in planning AMS activities.

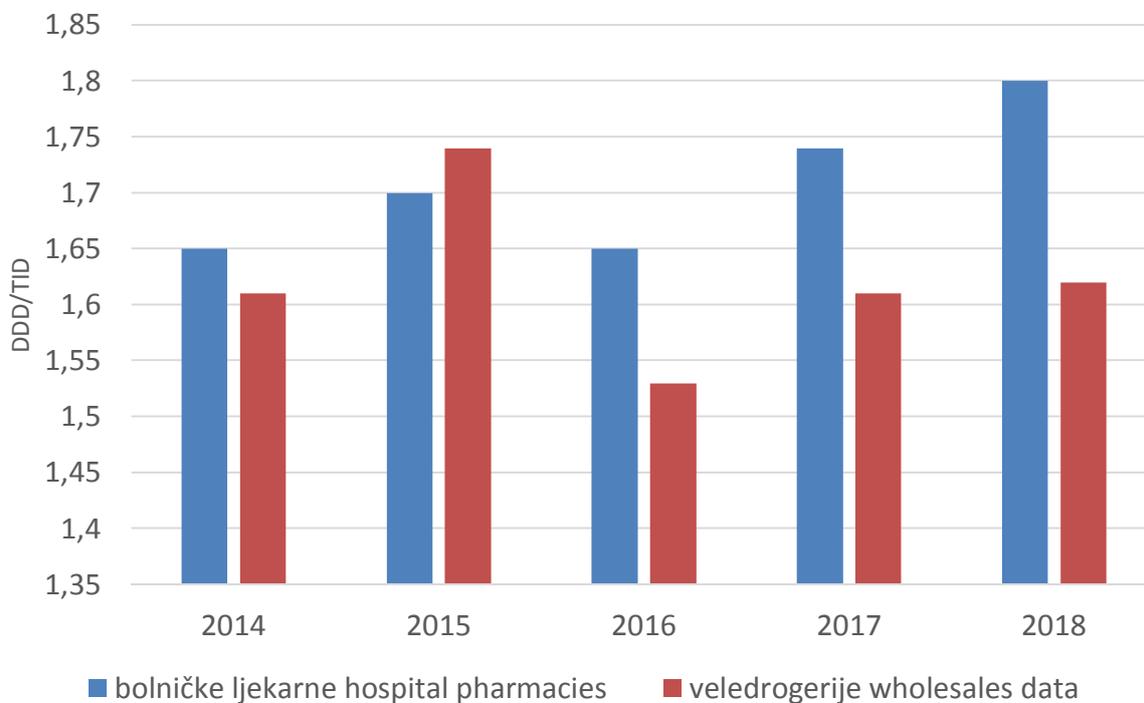
Tablica 9. / Table 9.

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	bolni ke ljekarne hospital pharmacies	veledrogerije wholesales data
2014	1,65	1,61
2015	1,70	1,74
2016	1,65	1,53
2018	1,74	1,61
2018	1,80	1,62

Slika 8. / Figure 8.

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 10. / Table 10.

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100 BOD)

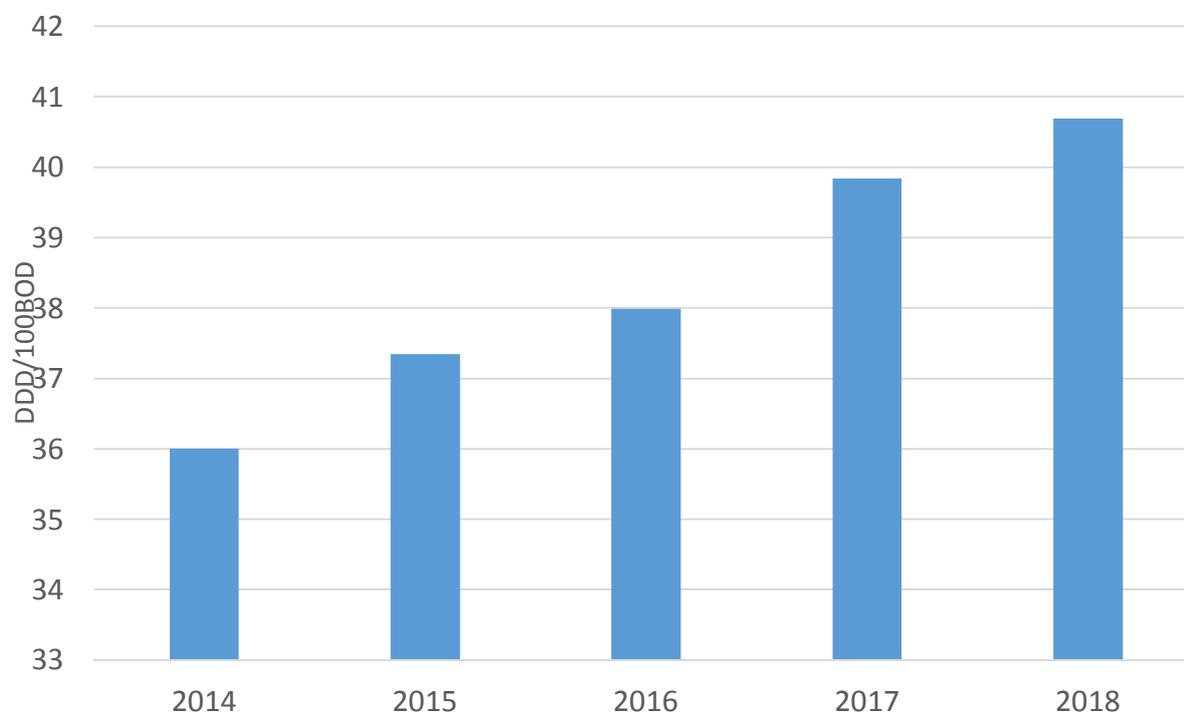
Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)

Godina / year	DDD/100 BOD / DDD/100 BD
2014	36,01
2015	37,35
2016	37,99
2018	39,84
2018	40,70

Slika 9. / Figure 9.

Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100BOD)

Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)



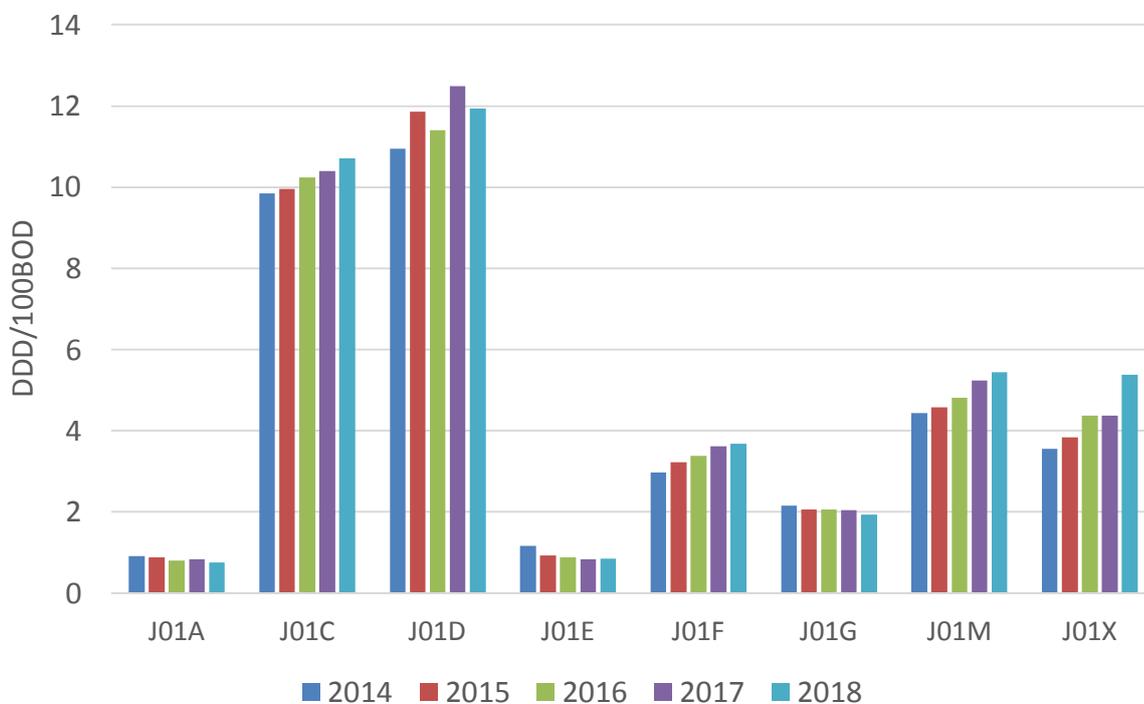
Tablica 11. / Table 11.

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				
	2014	2015	2016	2018	2018
J01A	0,91	0,88	0,81	0,83	0,75
J01C	9,85	9,96	10,25	10,41	10,72
J01D	10,96	11,87	11,41	12,49	11,95
J01E	1,17	0,93	0,88	0,83	0,85
J01F	2,97	3,23	3,38	3,62	3,68
J01G	2,16	2,07	2,07	2,04	1,94
J01M	4,44	4,58	4,81	5,24	5,44
J01X	3,55	3,84	4,38	4,38	5,38

Slika 10. / Figure 10.

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



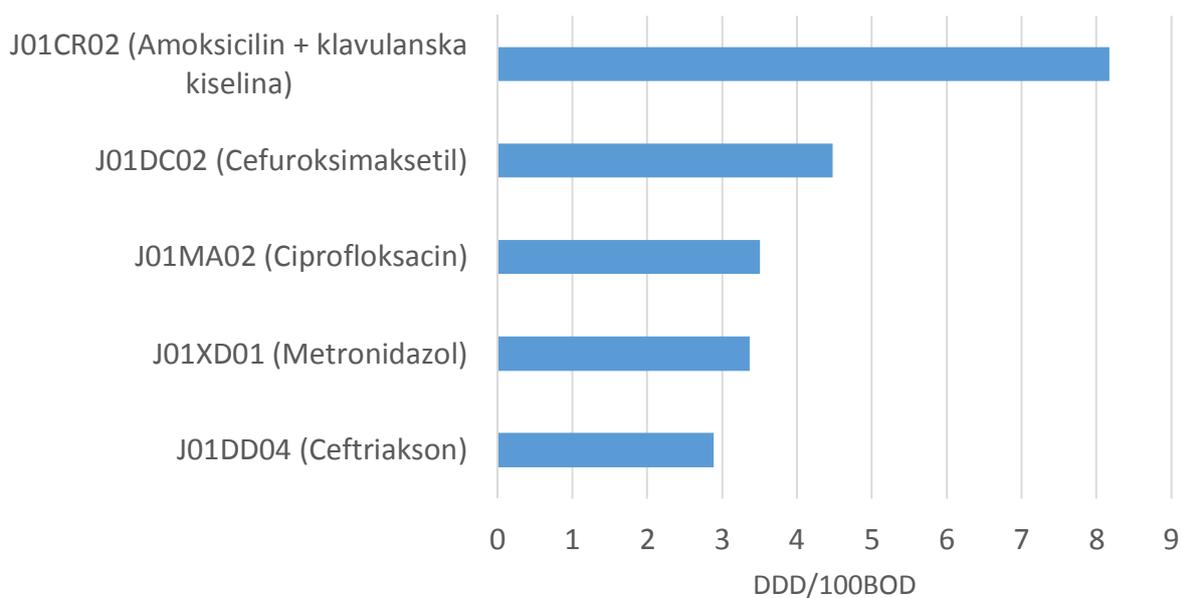
Tablica 12. / Table 12.

Bolnička potrošnja antibiotika „top 5“ antibiotika – DDD/100BOD, izvor podataka - bolničke ljekarne / Hospital antibiotic consumption „top 5“ antibiotics – DDD/100BD; origin of data - hospital pharmacies

klasa	DDD/100BOD
J01CR02 (Amoksisilin + klavulanska kiselina)	8,17
J01DC02 (Cefuroksimaksetil)	4,47
J01MA02 (Ciprofloksacin)	3,50
J01XD01 (Metronidazol)	3,36
J01DD04 (Ceftriakson)	2,88

Slika 11. / Figure 11.

Bolnička potrošnja antibiotika „top 5“ antibiotika – DDD/BOD, izvor podataka - bolničke ljekarne / Hospital antibiotic consumption „top 5“ antibiotics – DDD/BD; origin of data - hospital pharmacies



Tablica 13. / Table 13.

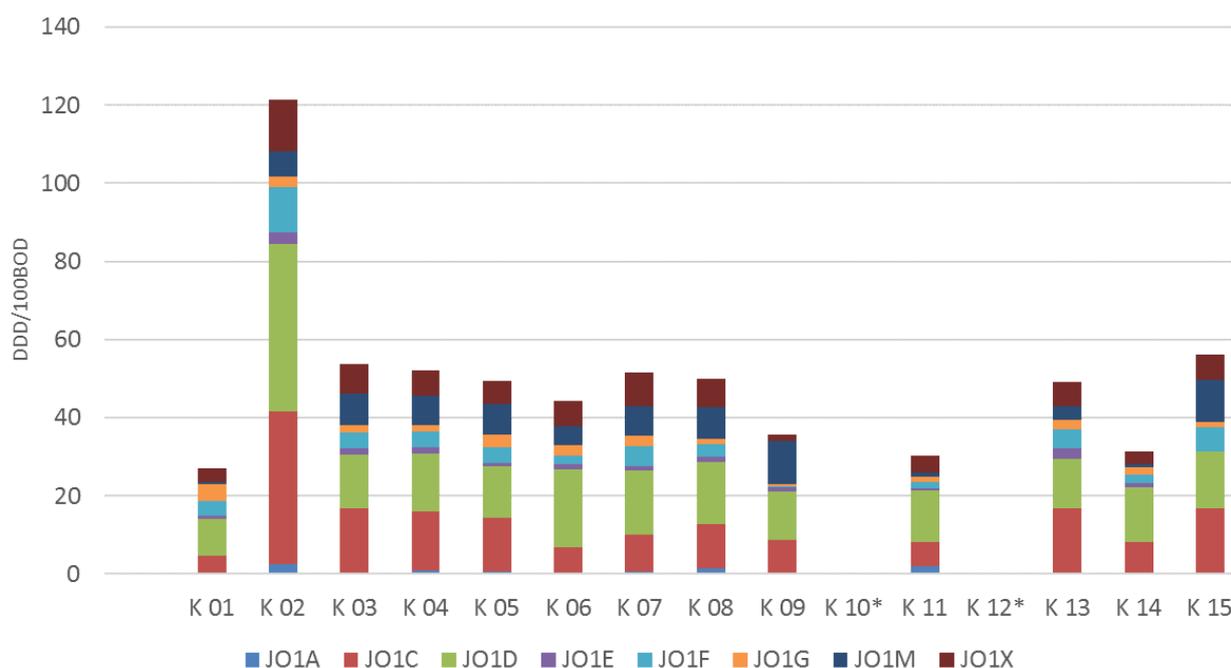
KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.
CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2018

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
K 01	26,9	0,1	4,6	9,3	1,0	3,6	4,4	0,5	3,5
K 02	121,2	2,5	39,2	42,7	3,1	11,5	2,6	6,6	13,1
K 03	53,7	0,2	16,6	13,7	1,8	3,8	2,0	8,1	7,6
K 04	52,0	0,8	15,1	15,0	1,6	3,9	1,6	7,6	6,4
K 05	49,6	0,5	13,9	13,2	0,7	4,1	3,2	8,0	5,9
K 06	44,3	0,4	6,4	19,9	1,4	2,3	2,6	4,9	6,5
K 07	51,4	0,7	9,5	16,2	1,1	5,1	2,7	7,7	8,5
K 08	50,0	1,5	11,4	15,9	1,2	3,2	1,4	8,2	7,1
K 09	35,8	0,1	8,6	12,3	1,1	0,3	0,5	11,1	1,8
K 10*									
K 11	30,4	1,9	6,4	13,0	0,5	1,8	1,4	0,9	4,4
K 12*									
K 13	49,1	0,3	16,5	12,6	2,7	4,8	2,5	3,5	6,3
K 14	31,4	0,2	8,0	14,1	0,9	2,3	1,7	1,0	3,3
K 15	56,3	0,4	16,5	14,5	0,0	6,1	1,5	10,7	6,6

* bolnice koje su u-le u sastav drugih klini kih ustanova / these hospitals merged in other clinical hospitals

Slika 12. /Figure 12.

KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018. CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2018



Tablica 14. / Table 14.

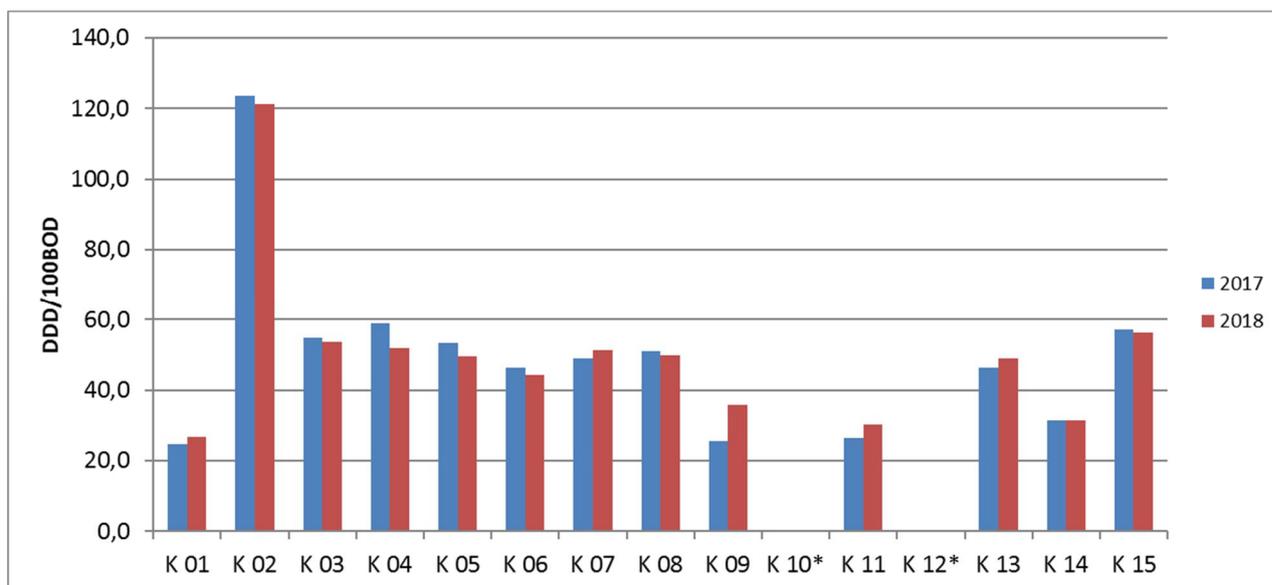
KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017-2018.
CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2018

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD	
	2017	2018
K 01	24,7	26,9
K 02	123,7	121,2
K 03	54,9	53,7
K 04	58,9	52,0
K 05	53,4	49,6
K 06	46,4	44,3
K 07	48,9	51,4
K 08	51,2	50,0
K 09	25,6	35,8
K 10*		
K 11	26,5	30,4
K 12*		
K 13	46,5	49,1
K 14	31,3	31,4
K 15	57,1	56,3

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

Slika 13. / Figure 13.

KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.
CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2018



Tablica 15. / *Table 15.*

OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.

GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2018

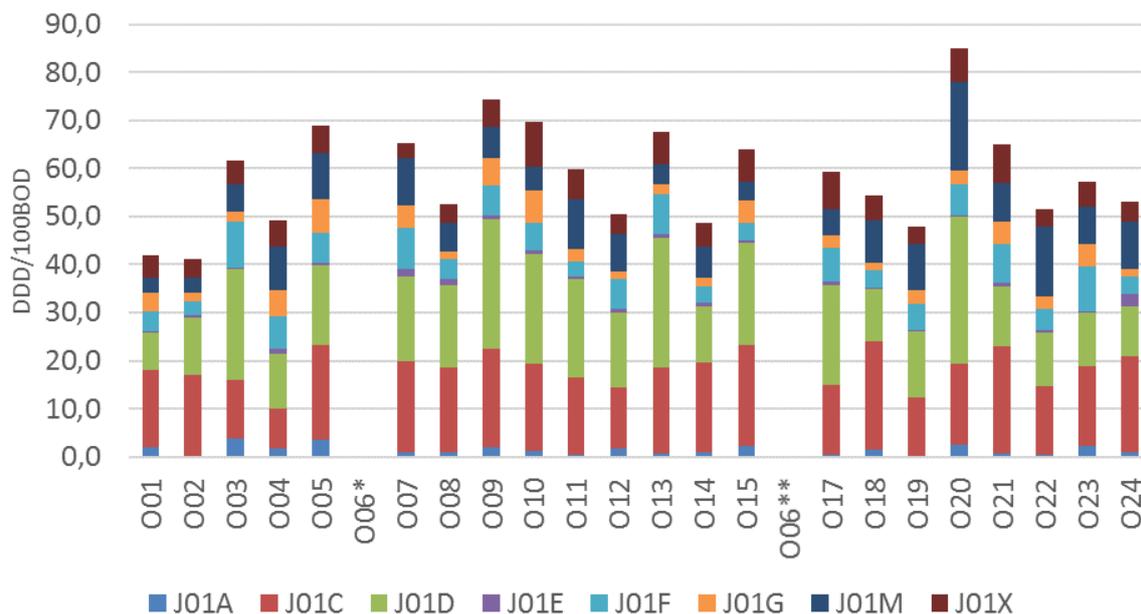
USTANOVA INSTITUTION	UKUPNO TOTAL	DDD/100 BOD, DDD/100 BD							
		JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
O 01	41,9	2,0	16,0	7,7	0,3	4,1	4,0	3,1	4,5
O 02	41,0	0,1	16,9	12,0	0,5	2,9	1,7	3,2	3,7
O 03	61,7	3,9	12,0	23,0	0,3	9,6	2,3	5,6	4,9
O 04	49,2	1,7	8,3	11,4	0,9	7,0	5,4	8,9	5,5
O 05	68,8	3,5	19,9	16,4	0,5	6,4	7,0	9,6	5,5
O 06*									
O 07	65,4	1,0	19,0	17,5	1,6	8,5	4,6	10,0	3,1
O 08	52,6	0,9	17,8	17,1	1,4	4,1	1,5	6,0	3,9
O 09	74,4	2,1	20,4	27,1	0,6	6,4	5,6	6,5	5,8
O 10	69,7	1,3	18,2	22,8	0,6	5,8	6,6	5,0	9,4
O 11	59,8	0,5	16,0	20,4	0,5	3,2	2,5	10,4	6,2
O 12	50,5	1,7	12,8	15,6	0,8	6,2	1,4	7,8	4,1
O 13	67,5	0,6	18,0	27,1	0,8	8,2	2,2	4,1	6,6
O 14	48,7	1,0	18,7	11,6	0,9	3,2	1,9	6,5	5,0
O 15	63,9	2,4	20,8	21,2	0,6	3,7	4,6	3,9	6,7
O 16**									
O 17	59,4	0,4	14,7	20,7	0,7	7,0	2,7	5,5	7,8
O 18	54,4	1,6	22,4	11,0	0,2	3,7	1,7	8,7	5,2
O 19	47,9	0,3	12,2	13,6	0,4	5,3	2,9	9,5	3,7
O 20	85,1	2,4	16,9	30,6	0,4	6,5	3,0	18,4	7,1
O 21	65,1	0,7	22,2	12,5	0,8	8,2	4,6	7,9	8,2
O 22	51,6	0,4	14,3	11,3	0,4	4,4	2,5	14,7	3,7
O 23	57,3	2,2	16,6	11,3	0,2	9,2	4,8	7,7	5,3
O 24	53,0	0,9	20,2	10,2	2,6	3,7	1,4	10,0	3,9

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

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

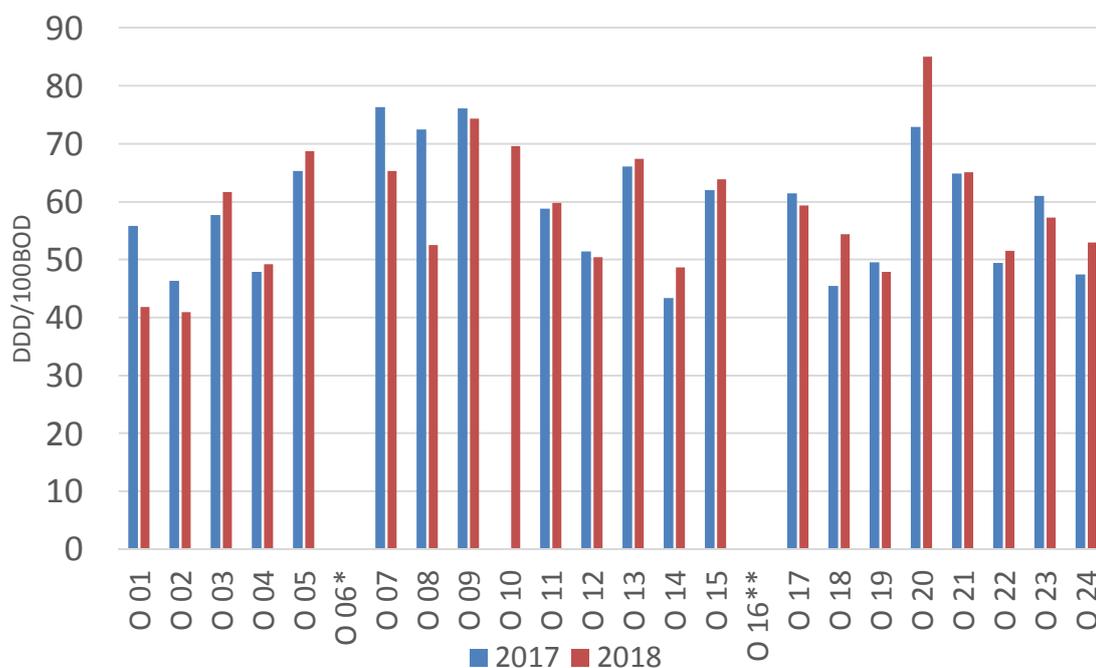
Slika 14. / Figure 14.

OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.
 GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2018



Slika 15. / Figure 15.

OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.
 GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2017-2018



Tablica 16. / Table 16.**OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.***GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2018*

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD	
	2017	2018
O 01	55,9	41,9
O 02	46,4	41,0
O 03	57,7	61,7
O 04	47,9	49,2
O 05	65,4	68,8
O 06*		
O 07	76,4	65,4
O 08	72,5	52,6
O 09	76,2	74,4
O 10		69,7
O 11	58,9	59,8
O 12	51,5	50,5
O 13	66,1	67,5
O 14	43,4	48,7
O 15	62,0	63,9
O 16**		
O 17	61,5	59,4
O 18	45,5	54,4
O 19	49,6	47,9
O 20	73,0	85,1
O 21	64,9	65,1
O 22	49,5	51,6
O 23	61,1	57,3
O 24	47,5	53,0

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

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

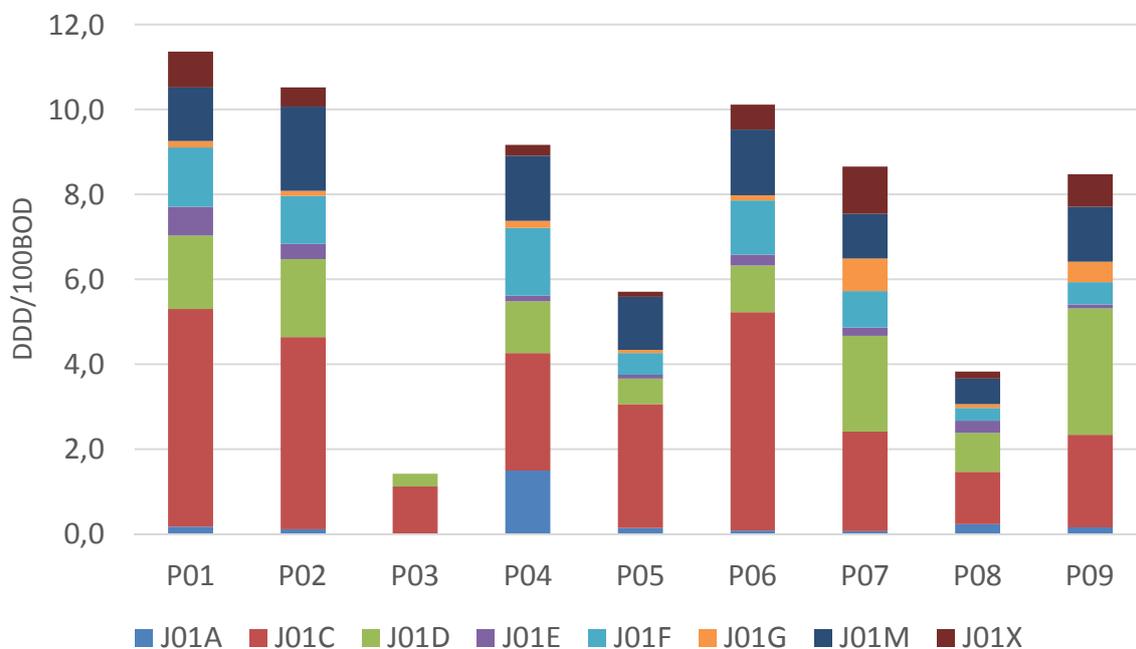
Tablica 17. / Table 17.

PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.
PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2018

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

Slika 16. / Figure 16.

PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.
PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2018



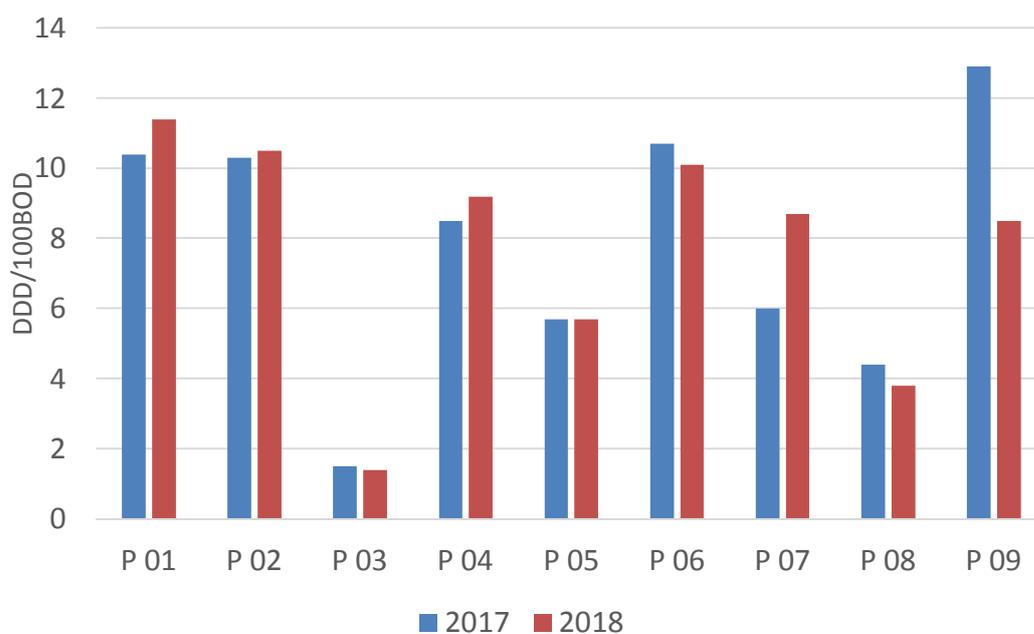
Tablica 18. / Table 18.

PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.
PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2018

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD	
	2017	2018
P 01	10,4	11,4
P 02	10,3	10,5
P 03	1,5	1,4
P 04	8,5	9,2
P 05	5,7	5,7
P 06	10,7	10,1
P 07	6,0	8,7
P 08	4,4	3,8
P 09	12,9	8,5

Slika 17. / Figure 17.

PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.
PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2017-2018



Tablica 19. / Table 19.

SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.

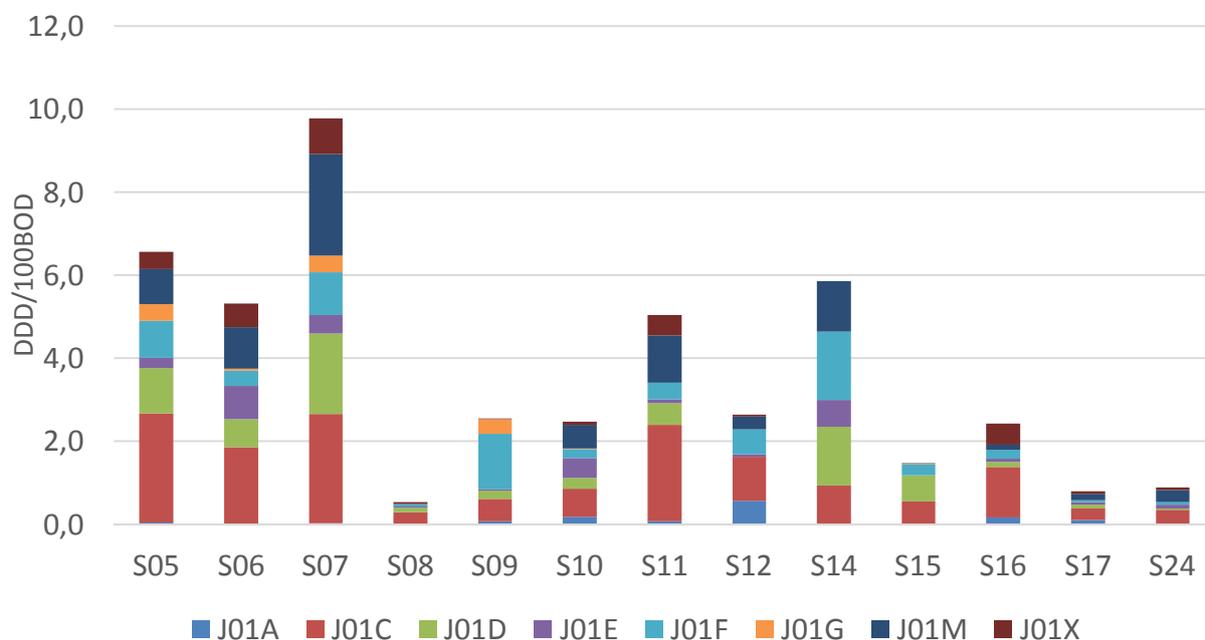
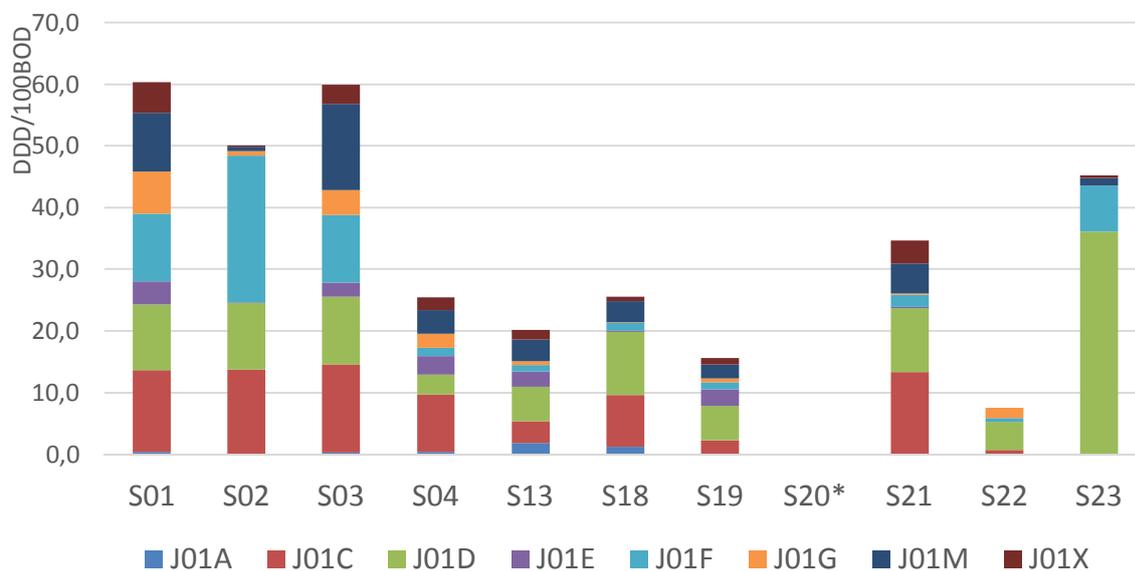
SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2018

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
S 01	60,3	0,5	13,2	10,7	3,8	10,9	6,9	9,5	4,9
S 02	50,1	0,2	13,6	10,8	0,0	23,8	0,7	0,8	0,2
S 03	59,9	0,4	14,3	10,9	2,4	11,0	4,0	14,0	3,0
S 04	25,5	0,4	9,3	3,2	3,0	1,4	2,3	3,8	2,1
S 13	20,2	1,9	3,6	5,6	2,5	1,1	0,5	3,6	1,5
S 18	25,5	1,3	8,4	10,3	0,2	1,3	0,1	3,4	0,6
S 19	15,7	0,1	2,2	5,5	2,8	1,1	0,6	2,3	1,1
S 20*									
S 21	34,7	0,0	13,4	10,3	0,2	2,0	0,3	4,8	3,7
S 22	7,6	0,0	0,8	4,5	0,0	0,7	1,6	0,0	0,0
S 23	45,3	0,0	0,1	36,1	0,0	7,4	0,0	1,2	0,5

S 05	6,6	0,0	2,6	1,1	0,2	0,9	0,4	0,9	0,4
S 06	5,3	0,0	1,9	0,7	0,8	0,4	0,0	1,0	0,6
S 07	9,8	0,0	2,6	1,9	0,4	1,0	0,4	2,5	0,9
S 08	0,5	0,0	0,3	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1
S 09	2,6	0,1	0,5	0,2	0,0	1,3	0,4	0,0	0,0
S10	2,5	0,2	0,7	0,3	0,5	0,2	0,0	0,6	0,1
S11	5,0	0,1	2,3	0,5	0,1	0,4	0,0	1,1	0,5
S12	2,7	0,6	1,1	0,0	0,1	0,6	0,0	0,3	0,1
S14	5,9	0,0	0,9	1,4	0,6	1,7	0,0	1,2	0,0
S15	1,5	0,0	0,6	0,6	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0
S16	2,4	0,2	1,2	0,1	0,1	0,2	0,0	0,1	0,5
S17	0,8	0,1	0,3	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1
S24	0,9	0,0	0,4	0,0	0,1	0,1	0,0	0,3	0,1
S25	0,2	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Slika 18. / Figure 18.

SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2018.
SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2018

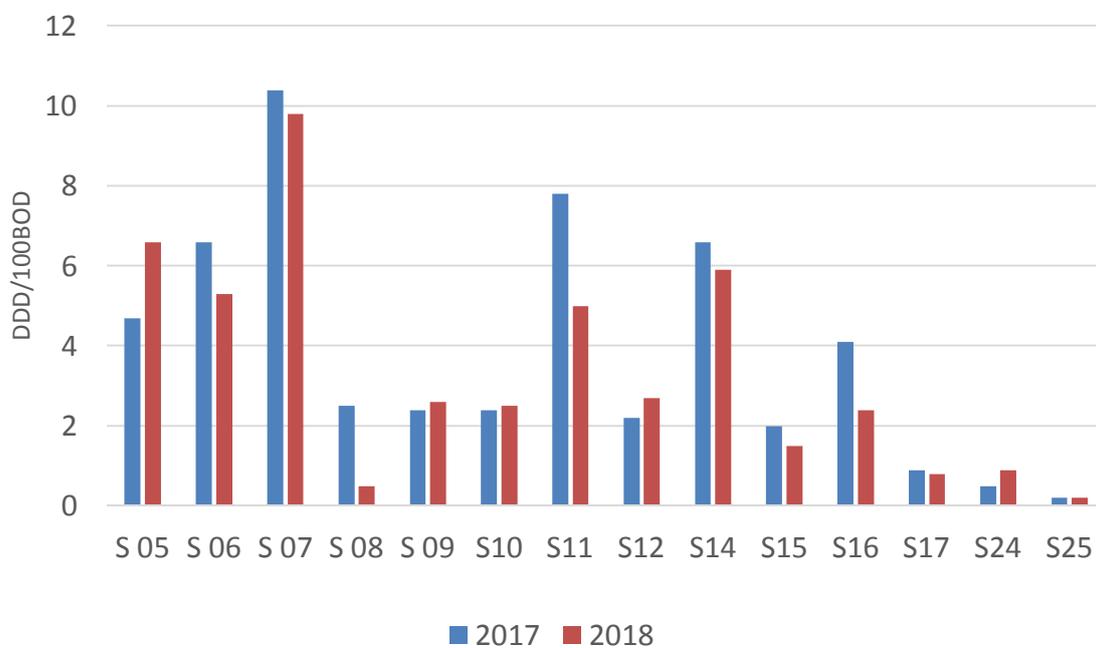
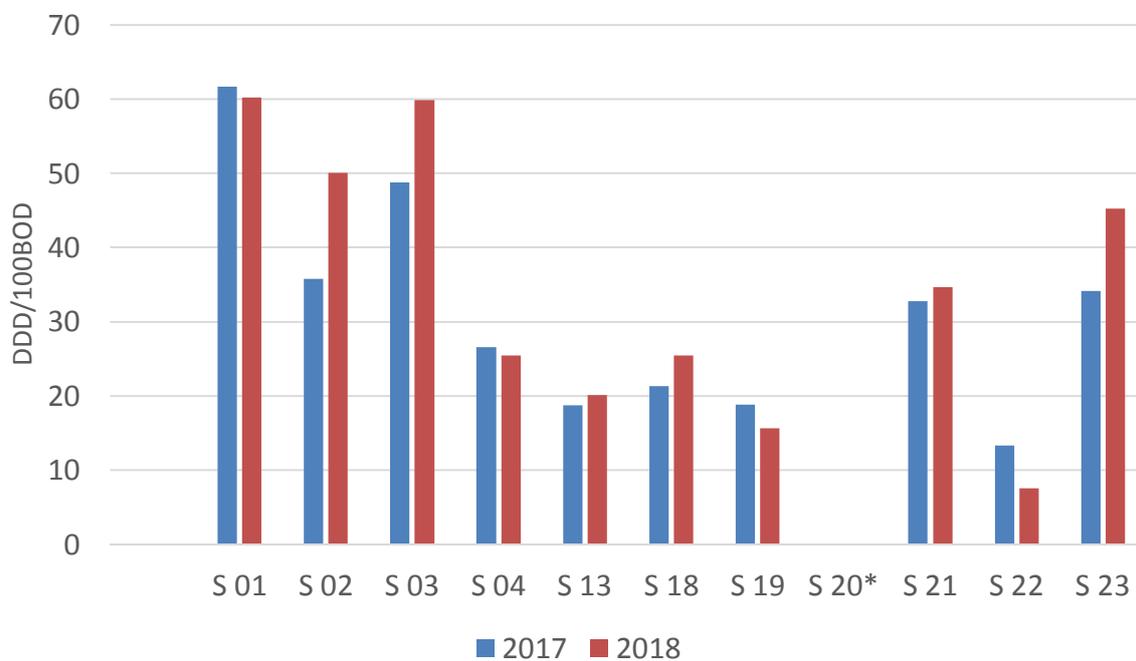


Tablica 20. / Table 20.**SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.**
SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2018

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD	
	2017	2018
S 01	61,7	60,3
S 02	35,8	50,1
S 03	48,8	59,9
S 04	26,6	25,5
S 13	18,8	20,2
S 18	21,4	25,5
S 19	18,9	15,7
S 20*		
S 21	32,8	34,7
S 22	13,4	7,6
S 23	34,2	45,3
S 05	4,7	6,6
S 06	6,6	5,3
S 07	10,4	9,8
S 08	2,5	0,5
S 09	2,4	2,6
S10	2,4	2,5
S11	7,8	5,0
S12	2,2	2,7
S14	6,6	5,9
S15	2,0	1,5
S16	4,1	2,4
S17	0,9	0,8
S24	0,5	0,9
S25	0,2	0,2

Slika 19. / Figure 19.

SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2018.
SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2017-2018



**ATK KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA:
ATC CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS**

J01A ó TETRACIKLINI / *TETRACYCLINES*

J01B ó AMFENIKOLI / *AMPHENICOLS*

J01C ó BLAKTAMI ó PENICILINI / *β LACTAM-PENICILLINS*

J01D ó BLAKTAMI ó CEFALOSPORINI / *β LACTAM-CEPHALOSPORINS*

J01E ó SULFONAMIDI I TRIMETOPRIM / *SULFONAMIDES AND TRIMETHOPIM*

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

J01G ó AMINOGLIKOZIDI / *AMINOGLYCOSIDES*

J01M ó KINOLONI / *QUINOLONES*

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