

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

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

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

# **Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2019. g.**

**Izdavač**  
**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**

*Antibiotic resistance  
in Croatia, 2019*

*Published by  
The Croatian Academy of Medical Sciences*

## AUTORI / AUTHORS

Prof. prim. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, prim. dr. med. FESCMID  
Prim. dr. sc. Tera Tambić, dr. med.  
Dr. sc. Ljiljana Žmak, dr. med.  
Dr. sc. Mihaela Obrovac, dr. med.  
Prim. Marina Payerl Pal, dr. med.  
Damjan Debelec, prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike  
Prof. prim. dr. sc. Suzana Bukovski, dr. med.  
Prim. dr. sc. Blaženka Hunjak, dr. med.  
Tatjana Unukić, prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike  
Mr. sc. Selma Bošnjak, dr. med.  
Ana Marija Škoda, dr. med.  
Iva Butić, dr. med.  
Silvija Šoprek, dr. med.  
Sandra Lucić, mag. MLD

## UREDNICI / EDITORS

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

## Izdavač / Publisher

**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**  
*The Croatian Academy of Medical Sciences*

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

**Tisk / Printed by**  
**INTERGRAF-BI**

**Zagreb, 2020**

**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. (počasna 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.

**Nenad Andrić**, dr.med.

**Saša Baranjec**, dr. med.

Prim. dr. sc. **Danijela Bejuk**, dr. med.

Prim. dr. 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.

**Ingeborg Šolc Jalšovec**, dr. med.

Prim. **Vera Katalinić-Janković**, dr. med.

**Iva Košćak**, dr. med.

Dr.sc.**Vladimir Krajinović**, dr.med.

**Sanja Krešić**, dr. med.

**Ružica Cipriš**, dr. med.

Prof. dr. sc. **Amarela Lukić-Grlić**, 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 Raljević 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 Škrlin**, 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**

<b>PREDGOVOR / PREFACE .....</b>	<b>7</b>
<b>I. REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2019. GODINI .....</b>	<b>13</b>
<i>ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2019</i>	
Arjana Tambić Andrašević, Sandra Lucić, Tera Tambić	
UVOD / INTRODUCTION .....	14
MATERIJALI I METODE / MATERIALS AND METHODS .....	16
REZULTATI / RESULTS .....	20
DISKUSIJA / DISCUSSION .....	24
Legenda za tablice / Legend to tables .....	34
Beta-hemolitički streptokok grupe A / Group A beta-hemolytic streptococcus.....	36
<i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	38
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) .....	41
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) .....	42
<i>Enterococcus faecalis</i> .....	45
<i>Enterococcus faecium</i> .....	46
<i>Haemophilus influenzae</i> .....	48
<i>Escherichia coli</i> .....	50
<i>Proteus mirabilis</i> .....	53
<i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	56
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp. .....	59
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	61
<i>Acinetobacter baumannii</i> .....	63
<i>Salmonella</i> spp. .....	65
<i>Campylobacter jejuni</i> .....	66
<i>Campylobacter coli</i> .....	67
<i>Shigella</i> spp. .....	68
Anaerobne bakterije / Anaerobs .....	69
<b>II. OSJETLJIVOST M. TUBERCULOSIS U HRVATSKOJ U 2019. GODINI.....</b>	<b>70</b>
<i>SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS IN CROATIA IN 2019</i>	
Ljiljana Žmak, Mihaela Obrovac	
<b>III. OSJETLJIVOST GONOKOKA U HRVATSKOJ U 2019. GODINI.....</b>	<b>76</b>
<i>SENSITIVITY OF GONOCCOCCI IN CROATIA IN 2019</i>	
Blaženka Hunjak, Tatjana Unukić, Selma Bošnjak, Ana Marija Škoda	
<b>IV. PRAĆENJE REZISTENCIJE NA ANTIBIOTIKE U INVAZIVNIH IZOLATA...</b>	<b>85</b>
<i>ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE IN INVASIVE ISOLATES</i>	
Silvija Šoprek, Arjana Tambić Andrašević	
<b>V. POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ .....</b>	<b>98</b>
<i>ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA</i>	
Marina Payerl Pal, Damjan Debelec, Arjana Tambić Andrašević	

## **PREDGOVOR:**

Rezistencija bakterija na antibiotike je jedan od vodećih problema današnje medicine. Činjenica je to koju ističu brojne nacionalne i međunarodne institucije uključujući i Svjetsku zdravstvenu organizaciju (World Health Organization, WHO) i Europski centar za kontrolu i prevenciju bolesti (European Center for Disease Prevention and Control, ECDC). O problemu rezistencije se posebno učestalo govori tijekom Svjetskog tjedna svjesnosti o antibioticima (World Antibiotic Awareness Week, WAAW) i Europskog dana svjesnosti o antibioticima (European Antibiotic Awareness Day, EAAD). Povodom obilježavanja tih datuma u Zagrebu se održava EAAD / WAAW Simpozij te organiziraju brojne aktivnosti usmjerene na edukaciju javnosti što se proteže i cijelom razdobljem jeseni i zime kada su infekcije gornjih dišnih puteva posebno učestale te zlouporaba antibiotika kroz neodgovarajuće propisivanje i samoliječenje najviše dolazi do izražaja. Nakon više od desetljeća intenzivnih javnih kampanja na nacionalnoj i međunarodnoj razini te više od dva desetljeća ujedinjenog praćenja rezistencije u Europi, još uvijek postoje značajni nedostaci u znanju i ponašanju zdravstvenih djelatnika vezano uz razumijevanje problema rezistencije na antibiotike. Ispitivanje koje je ECDC proveo u 2019. godini ukazuje da su znanje i svjesnost o rezistenciji na antibiotike općenito visoki među zdravstvenim djelatnicima i 89% ispitanika je odgovorilo da postoji povezanost između propisivanja antibiotika i nastanka i širenja rezistencije. Međutim, samo 58% ispitanika smatra da oni osobno imaju bitnu ulogu u kontroliranju rezistencije na antibiotike. Očito, naš zadatak nije uvjeravati zdravstvene djelatnike da je rezistencija na antibiotike problem već ih pokušati uvjeriti da je svaki zdravstveni djelatnik odgovoran za kontroliranje nastanka i širenja rezistencije svaki dan, u svakoj prilici kada donosi odluke o primjeni antibiotika i kada se nalazi u prilici primjenjivati mjere standardne i specifične izolacije. Isto ispitivanje ECDC-a je pokazalo da su sestre zdravstveni djelatnici koji vjerojatno najčešće pravilno provode higijenu ruku, jer 73% njih poznaje WHO "Pet trenutaka za higijenu ruku", a postotak ispitanika koji su izjavili da mogu nabrojati pet trenutaka je za ostale profesije zdravstvenih djelatnika bio daleko niži. Iako svatko mora biti odgovoran za razumnu uporabu antibiotika, ne može svatko biti stručnjak za primjenu antibiotika. Neophodno je, stoga, uspostaviti timove (engl. „antimicrobial stewardship“, A-timovi) i programe upravljanja antibioticima koji će omogućiti razumnu primjenu antibiotika kroz razvijanje kliničkih smjernica. U studiji ECDC-a više od 75% ispitanika je izjavilo da imaju lagan pristup smjernicama za liječenje infekcija. U 2019.g. Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije (ISKRA) je započela sastavljanje kratkih smjernica u formatu "flash card" ili "one pager" za pristup liječenju infekcija gornjih dišnih puteva. Prijedlog smjernica je prezentiran na EAAD / WAAW simpoziju. Ova publikacija donosi niz vrijednih podataka o rezistenciji u najčešćih bakterijskih uzročnika infekcija u ljudi kao i podatke o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj te je podloga za stvaranje nacionalnih i lokalnih smjernica za razumnu uporabu antibiotika te za konstruktivnu međusektorsku suradnju. Rješenja za kontrolu širenja rezistencije na antibiotike se trebaju tražiti unutar široke suradnje u sklopu načela jedinstvenog zdravstva (engl. „One Health“), međunarodne i lokalne suradnje, ali bez aktivnog sudjelovanja i osjećaja odgovornosti svakog zdravstvenog djelatnika teško će se postići uspjeh u smanjenju širenja rezistencije. Iskrena zahvala svim pojedincima koji su sudjelovali u prikupljanju podataka, analizi rezultata i nastanku ove publikacije koja, nadamo se, nadopunjuje mnoge druge aktivnosti kontrole širenja rezistencije.

*Arjana Tambić Andrašević*

Predsjednica Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH

## PREFACE

Resistance of bacteria to antibiotics is one of the major problems of today medicine. This fact is pointed out by many national and international organizations including the World Health Organization (WHO) and the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). The problem of antimicrobial resistance is specifically addressed during the World Antibiotic Awareness Week (WAAW) and the European Antibiotic Awareness Day (EAAD) in November. Upon this occasion an EAAD / WAAW Symposium is traditionally organized in Zagreb and many activities targeting education of general public are organized around that date but also during the whole autumn / winter season when upper respiratory tract infections are more common and misuse of antibiotics through inappropriate prescribing or self-medication is most obvious. After more than a decade of intense public campaign at national and international level and more than two decades of harmonized European antimicrobial resistance surveillance there are still important knowledge and behavior gaps in understanding the importance of antibiotic resistance among healthcare workers. A survey done by ECDC in 2019 indicates that knowledge and awareness of antibiotic resistance is generally high among healthcare workers and more than 89% of respondents acknowledged the connection between prescribing of antibiotics and the emergence and spread of antibiotic resistance. However, only 58% respondents thought they had a key role to play in helping control antibiotic resistance. Clearly, our mission today is not to try to convince healthcare professionals that antimicrobial resistance is a problem but to try to convince them that each healthcare worker is responsible for controlling the emergence and spread of resistance on daily basis whenever deciding on antibiotic therapy and whenever complying with standard and specific isolation precautions. The same ECDC survey concludes that nurses are most likely to perform hand hygiene as 73% of them were aware of the WHO's 'Five moments for hand hygiene' and the proportion of respondents who stated that they could list the five moments was significantly less for other healthcare workers. Although everybody should be responsible for prudent antibiotic prescribing, not everybody can be an expert in the field of antibiotics. It is essential therefore to establish antimicrobial stewardship teams (A teams) and programs and facilitate prudent use of antibiotics through development of clinical guidelines. More than 75% of respondents in the ECDC survey stated that they had easy access to guidelines on managing infections. In 2019 the Croatian intersectoral coordination mechanism, the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA) initiated developing "flash cards" or "one pager" format guidelines for treatment of upper respiratory tract infections. Drafts of these guidelines were presented at the EAAD / WAAW Symposium. This publication brings many valuable data on antibiotic resistance in most frequent bacterial pathogens in human medicine as well as data on antibiotic consumption in Croatia and serves as basis for developing national and local guidelines for prudent use of antibiotics and for a fruitful intersectoral collaboration. Solutions for antibiotic resistance control should be sought for through a "One Health" approach and broad local and international collaboration but without active involvement and sense of personal responsibility of each healthcare worker success in reducing antibiotic resistance will be difficult to achieve. Sincere appreciation to all the individuals who contributed to data collection, analysis and development of this publication which, we hope, will be a welcome addition to other antibiotic resistance control activities.

*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 prikupljaо podatke iz 17 centara odabralih da geografski predstavljaju pouzdan uzorak za Hrvatsku, no s vremenom su se Odboru priključili 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 (CSLI) standardi do 2010.g., a od 2011.g. svi su hrvatski laboratoriјi 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 među 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 laboratoriјi 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 standarada u svim hrvatskim laboratoriјima, unutar Odbora osnovano je 2011.g. Povjerenstvo za metodologiju određivanja osjetljivosti na antibiotike („National Antibiotic Committee, NAC“).
- 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 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 što 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 proglašen 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, tečajeve 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 (CSLI) 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

## **POGLAVLJE / CHAPTER 1.**

---

# **REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2019. GODINI**

*ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2019*

**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. „national antibiotic committee”, 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 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 uključi 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 pittfal of this surveillance sheme 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 praćenje su uključeni svi izolati dogovorenih bakterijskih vrsta izolirani iz kliničkih materijala u razdoblju od 1.10. do 31.12.2019.g. Rezultati za izolate streptokoka grupe A, salmonela, šigela i anaerobnih bakterija prikupljaju se, zbog malog broja izolata, tijekom cijele godine, od 1.1. do 31.12.2019. Podatke za 2019.g. podnijelo je 38 centara (popis u legendi za tablice), što obuhvaća >90% populacije u Hrvatskoj.

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

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

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

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

Tijekom 2019.g. korišteni su za testiranje i interpretaciju nalaza standardi europskog odbora, European Committee for Antimicrobial Sensitivity Testing (EUCAST) standardi (Breakpoint Table 9.0). 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. Svake godine, na sastanku Odbora u prosincu komentiraju se i usvajaju promjene u EUCAST standardima za nadolazeću godinu. Za izdvojiti je da se u EUCAST Breakpoint Table v. 9.0 značajna izmjena odnosi na novu interpretaciju S, I i R kategorija. Od 2019.g. kategorija S znači "osjetljiv uz standardno doziranje", kategorija I "osjetljiv uz povećanu izloženost" te kategorija R "rezistentan".

Minimalne inhibitorne koncentracije se određuju korištenjem gradijent testova (Etest, bioMérieux; MIC Test Strip, Liofilchem). Za određivanje MIK kolistica od 2017.g. usvojen je naputak EUCAST-a da se koristi mikrodilucija u bujonu (MICRONAUT MIC-Strip, Merlin Diagnostika; MIKROLATEST MIC, Erba Lachema).

Vrste bakterija i ispitani antibiotici navedeni su u tablicama u dalnjem 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 praćenje rezistencije uključeni i klinički izolati gonokoka. Rezultati praćenja 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 praćenje rezistencije prikuplja i obrađuje demografske podatke pacijenata, a u svrhu detaljnije analize invazivni izolati enterokoka, stafilocoka i *P. aeruginosa* šalju se u Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a invazivni izolati pneumokoka, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter baumannii* u Zavod za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević". RC za praćenje rezistencije šalje podatke o invazivnim izolatima u The European Surveillance System (Tessy) Europskog centra za kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Control", ECDC). Podaci o invazivnim izolatima od početka praćenja do 2019.g. prikazani su u zasebnom poglavlju ove publikacije.

Od 2001.g., uključivanjem u europski projekt European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), a potom i ESAC-Net, Hrvatska prati potrošnju antibiotika izraženu u definiranim dnevnim dozama na 1000 stanovnika dnevno (DDD/TID). Podaci o bolničkoj i izvanbolničkoj potrošnji antimikrobnih lijekova se također šalju u Tessy sustav ECDC-a. Podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj u 2019.g. su objavljeni kao posebno poglavlje ove publikacije, a uključuju i detaljniju analizu bolničke potrošnje antibiotika koja se detaljnije počela pratiti od 2006.g. u sklopu APUA Croatia inicijative i u skladu s naputcima ISKRA-e.

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

## MATERIALS AND METHODS

### Global surveillance

Global antibiotic resistance surveillance includes all clinical isolates of designated bacterial species isolated from 1 October till 31 December, 2019. Data on group A streptococci, salmonellae, shigellae and anaerobic bacteria are collected throughout the year, from 1 January to 31 December, 2019 due to the small number of isolates. In 2019 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 "Dr. F. Mihaljević". Unusual and alert phenotypes are indicated on every collection form and they are to be referred to the Reference center. The alert microorganisms include the following:

1. pneumococci resistant to norfloxacin
2. staphylococci resistant to vancomycin and / or linezolid
3. vancomycin resistant enterococci
4. *H.influenzae* resistant to co-amoxiclav and / or III generation cephalosporins (beta-lactamase negative ampicillin resistant, BLNAR strains)
5. enterobacterales resistant to any carbapenem (ertapenem, meropenem, imipenem)

In 2019 all laboratories used EUCAST standards for susceptibility testing (Breakpoint Table 9.0). 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. Every year at the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance meeting in December the EUCAST updates for the coming year are discussed and adopted. It is to be emphasised that in the EUCAST Breakpoint Table v. 9.0 an important update refers to the new interpretation of the S, I and R categories. Since 2019 category S means "susceptible, standard exposure", category I means "susceptible, increased exposure", and category RI means "resistant".

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 (MICRONAUT MIC-Strip, Merlin Diagnostika; MIKROLATEST MIC, Erba Lachema) was adopted.

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 “Dr. F. Mihaljević”. RC for resistance surveillance is obliged to send Croatian resistance data to The European Surveillance System (Tessy), a global European Center for Disease Control (ECDC) surveillance network. Data on invasive isolates from the beginning of surveillance until 2019 are presented in a separate chapter of this publication.

Croatia started to analyse 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 2019 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 praćenju rezistencije u 2019.g. sudjelovalo je 38 centara u Hrvatskoj. Prosječni rezultati za Hrvatsku i rezultati za pojedinačne centre prikazani su u tablicama i grafovima u dalnjem tekstu. Rezultati laboratorija koji su prijavili manje od 30 izolata pojedine bakterijske vrste smatraju se nepouzdanim podacima za taj centar, ali su uvršteni u tablice i uključeni su u zbirne rezultate za RH. Podaci o izolatima malo vjerojatnog fenotipa koji nisu potvrđeni u jednom od centralnih laboratorijskih označeni su zvjezdicom kao nepotvrđeni i ne smatraju se važećima.

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

- ČK ZZJZ je za *A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- GS ZZJZ je za sve vrste prikazao rezultate za cijelu godinu
- IG ZZJZ je za BHS –A prikazao rezultate za razdoblje od 1.10. do 31.12.2019.
- KA OB je za *S. aureus/MRSA, E. faecalis, E. faecium, H. influenzae i A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu
- KA ZZJZ je za *S. pneumoniae i E. faecium* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PU ZZJZ je za *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- PŽ ZZJZ je za *S. pneumoniae, S. aureus/MSSA, E. faecalis, E. coli, P. mirabilis, Enterobacter spp., Klebsiella aerogenes, Serratia spp., Citrobacter spp.* prikazao rezultate za cijelu godinu
- SB ZZJZ je za *H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- VK ZZJZ je za *S. pneumoniae, S. aureus/MSSA, S. aureus/MRSA, H. influenzae i A. baumannii* prikazao rezultate za cijelu godinu (izolati iz OŽB Vinkovci)
- VT ZZJZ je za *H. influenzae i E. faecium* prikazao rezultate za cijelu godinu, a za BHS –A od 1.10. do 31.12.2019.
- 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 31.12.2019. , a za *Escherichia coli i Enterococcus faecalis* za razdoblje od 3.10. do 12.10.2019, *P. mirabilis, K. pneumoniae, Enterobacter spp., Klebsiella aerogenes, Serratia spp., Citrobacter spp. i P. aeruginosa* od 3.10. do 16.10.2019.
- KBM je za *S. pneumoniae i H. influenzae* prikazao rezultate za cijelu godinu
- ZG NZZJZ je za *E. faecalis, E. faecium, E. coli, P. mirabilis, K. pneumoniae, Enterobacter spp., Klebsiella aerogenes, Serratia spp., Citrobacter spp. i A. baumannii* prikazao rezultate za razdoblje od 28.10. do 16.11.2019

Pet laboratorijskih centara je prijavilo izolaciju šigela: ČK ZZJZ *Sh. flexneri* (1), *Sh. sonnei* (9); OS ZZJZ *Sh. flexnerii* (1); RI NZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. flexneri* (2), *Sh. sonnei* (8) i ZG NZZJZ *Sh. sonnei* (7). Ukupno je tijekom 2019.g. izolirano 29 šigela.

U 2019.g. ukupno je obrađeno 1041 anaerobna bakterija, 509 gram-pozitivnih i 532 gram-negativnih anaeroba iz 21 centra : ČK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (33), gram-negativni anaerobi (37); KA OB gram-pozitivni anaerobi (19), gram-negativni anaerobi (12); KA ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (4), gram-negativni anaerobi (4); KT MAGD. gram-pozitivni anaerobi (2), gram-negativni anaerobi (1); OS ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (18), gram-negativni anaerobi (16); PU ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (3), gram-negativni anaerobi (10); RI KBC gram-pozitivni anaerobi (33), gram-negativni anaerobi (62); SB ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (21), gram-negativni anaerobi (5); SK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (2), gram-

negativni anaerobi (3); ST KBC gram-pozitivni anaerobi (67), gram-negativni anaerobi (57); ŠI ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (20), gram-negativni anaerobi (25); VK ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (1), gram-negativni anaerobi (6); VT ZZJZ gram-negativni anaerobi (6); VŽ ZZJZ gram pozitivni anaerobi (85), gram-negativni anaerobi (64); ZD ZZJZ gram-pozitivni anaerobi (9), gram-negativni anaerobi (4); ZG KBM gram-pozitivni anaerobi (58), gram-negativni anaerobi (73); ZG KBCSM gram-pozitivni anaerobi (54), gram-negativni anaerobi (60); ZG KZT gram-pozitivni anaerobi (5); ZG KIB gram-pozitivni anaerobi (6), gram-negativni anaerobi (4); ZG KDB gram-pozitivni anaerobi (8), gram-negativni anaerobi (20); ZG KBSD gram-pozitivni anaerobi (61), gram-negativni anaerobi (63).

## RESULTS

Thirty-eight centers took part in antibiotic resistance surveillance in Croatia in 2019. Average data for Croatia and results for individual laboratories are presented in tables and figures further in the text. Results of the laboratories that reported less than 30 isolates of a single bacterial species were included in tables as to add to the total number for Croatia, but were flagged as not reliable resistance rate data for that individual centre. Where isolates of less probable phenotype were reported without being sent to a central laboratory for retesting, data were flagged as not retested centrally and these data are not considered to be reliable.

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

- ČK ZZJZ reported data for *A. baumannii* for the whole year
- GS ZZJZ reported data for all species for the whole year
- IG ZZJZ reported data for GAS for the period 1.10. – 31.12.2019.
- KA OB reported data for *S. aureus/MRSA*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *H. influenzae* and *E. coli* for the whole year
- KA ZZJZ reported data for *S. pneumoniae* and *E. faecium* for the whole year
- PU ZZJZ reported data for *H. influenzae* for the whole year
- PŽ ZZJZ reported data for *S. pneumoniae*, *S. aureus/MSSA*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella aerogenes*, *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. for the whole year
- SB ZZJZ reported data for *H. influenzae* 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. – 31.12.2019.
- 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. – 31.12.2019. and *E. faecalis* and *E. coli* for the period 3.10. – 12.10.2019, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella aerogenes*, *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. and *P. aeruginosa* for the period 3.10. – 16.10.2019.
- 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* spp., *Klebsiella aerogenes*, *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. and *A. baumannii* for the period 28.10. – 16.11.2019.

Five laboratories reported shigella isolates: ČK ZZJZ *Sh. flexneri* (1), *Sh. sonnei* (9); OS ZZJZ *Sh. flexnerii* (1); RI NZZJZ *Sh. sonnei* (1); ZG KIB *Sh. flexneri* (2), *Sh. sonnei* (8) and ZG NZZJZ *Sh. sonnei* (7). Altogether 29 shigella isolates were reported in 2019.

In 2019 altogether 1041 anaerobic bacteria were isolated, 509 gram-positives and 532 gram-negatives. They were isolated in 21 centers: ČK ZZJZ gram-positive anaerobes (33), gram-negative anaerobes (37); KA OB gram-positive anaerobes (19), gram-negative anaerobes (12); KA ZZJZ gram-positive anaerobes (4), gram-negative anaerobes (4); KT MAGD. gram-positive anaerobes (2), gram-negative anaerobes (1); OS ZZJZ gram-positive anaerobes (18), gram-negative anaerobes (16); PU ZZJZ gram-positive anaerobes (3), gram-negative anaerobes (10); RI KBC gram-positive anaerobes (33), gram-negative anaerobes (62); SB ZZJZ gram-positive anaerobes (21), gram-negative anaerobes (5); SK ZZJZ gram-positive

anaerobes (2), gram-negative anaerobes (3); ST KBC gram-positive anaerobes (67), gram-negative anaerobes (57); ŠI ZZJZ gram-positive anaerobes (20), gram-negative anaerobes (25); VK ZZJZ gram-positive anaerobes (1), gram-negative anaerobes (6); VT ZZJZ gram-negative anaerobes (6); VŽ ZZJZ gram-positive anaerobes (85), gram-negative anaerobes (64); ZD ZZJZ gram-positive anaerobes (9), gram-negative anaerobes (4); ZG KBM gram-positive anaerobes (58), gram-negative anaerobes (73); ZG KBCSM gram-positive anaerobes (54), gram-negative anaerobes (60); ZG KZT gram-positive anaerobes (5); ZG KIB gram-positive anaerobes (6), gram-negative anaerobes (4); ZG KDB gram-positive anaerobes (8), gram-negative anaerobes (20); ZG KBSD gram-positive anaerobes (61), gram-negative anaerobes (63).

## DISKUSIJA

Beta-hemolitički streptokok grupe A (BHS-A) je glavni uzročnik bakterijskih upala grla, a posjeduje i naglašeni potencijal za izazivanje infekcija kože i mekih tkiva. Rezistencija BHS-A na penicilin još nije opisana te je ovaj antibiotik prvi lijek izbora u liječenju streptokoknih infekcija. Makrolidi su alternativa penicilinu u liječenju grlobolje kod osoba preosjetljivih na penicilin. Rezistencija BHS-A na makrolide u 2019.g. (9%) je podjednaka stopama uočenim zadnjih godina (10% u 2018.g., 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 se također nije bitno promjenila (konstitutivna 4%, inducibilna 3%). 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 kože i mekih tkiva. Klindamicin se preporuča i u kombiniranoj terapiji s penicilinom kod teških nekrotizirajućih infekcija s obzirom da djeluje brže od beta-laktama i sprječava sintezu toksina. Utjecaj inducibilne rezistencije na učinak u kombiniranoj terapiji nije posebno proučen no s obzirom na akutnu fazu širenja nekroze u takvim slučajevima vjerojatno je uputno u početku terapije uključiti klindamicin čak i kod infekcija uzrokovanih streptokokom s inducibilnom rezistencijom na klindamicin.

Najčešći uzročnici infekcija dišnih 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 dišnih puteva u zdravim ljudi ili tijekom virusne infekcije gornjih dišnih puteva. Brisevi nazofarinks, stoga, pokazuju nisku specifičnost i osjetljivost, često zavode u kliničkom rasuđivanju i ne preporučuju se kao uzorci za dijagnosticiranje etiologije infekcija gornjih dišnih puteva. U Hrvatskoj se brisevi nazofarinks 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 nazofarinks i predstavljaju pretežno kolonizirajuću mikrobiotu. Neinvazivni pneumokoki često pokazuju veće 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 širenju rezistencije. U Hrvatskoj je rezistencija pneumokoka na penicilin za sada još uvijek niska (3% u 2019.g., 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 višim 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 da su i takvi izolati podložni liječenju ispitivanim antibiotikom samo uz povećano izlaganje što se u slučaju penicilina lako postiže povećanjem doze. Udio pneumokoka osjetljivih na penicilin uz povećanu izloženost u 2019.g. iznosi 21% i u razini je stopa zadnjih godina (17% u 2018.g., 21% u 2017.g.). Infekcije uzrokovane pneumokokima koji zahtjevaju povećanu izloženost penicilinu nisu dostupne liječenju oralnim penicilinom, a u slučaju da zahvaćaju središnji živčani sustav (SŽS) ni parenteralnim penicilinom. Otpornost pneumokoka na penicilin u slučaju infekcije SŽS ili liječenja drugih infekcija oralnim pripravkom u 2019.g. iznosi, dakle, 24%. Međutim, pneumonije uzrokovane izolatima koji zahtjevaju povećanu izloženost penicilinu se mogu liječiti parenteralnim penicilinom u dozama prilagođenima visini minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK). Prema rasponu MIK-ova penicilina registriranih u 2019.g. 98% svih pneumokoka ima MIK penicilina  $\leq 2.0$  mg/L i reagirat će na dozu od 6x2.4g (6x4MIU), 96% pneumokoka ima MIK penicilina  $\leq 1.0$  mg/L i reagirat će na dozu od 4x2.4g (4x4MIU) ili 6x1.2g (6x2MIU), a 90%

pneumokoka ima MIK penicilina  $\leq 0.5$  mg/L i reagirat će na dozu od 4x1.2g (4x2MIU). Ove stope su podjednake prošlogodišnjima. Zbog povoljnijih farmakodinamskih osobina i dobre djelotvornosti na pneumokoke i hemofiluse, amoksicilin/ampicilin se češće od penicilina upotrebljava kao prva linija u liječenju upale uha, sinusitisa i pneumonija. U 2019.g. je bilo 87% osjetljivih pneumokoka koji su dostupni liječenju standardnom dozom amoksicilina od 3x500mg, što je nešto niže negoli prethodne godine (90% u 2018.g.). Povećanim doziranjem oralnog amoksicilina od 3x750mg ili 3x1000mg (pripravak dostupan na tržištu) može se obuhvatiti 93% pneumokoka (94% u 2018.g.), a parenteralnom primjenom ampicilina 97% izolata (97% u 2018.g.) te je ampicilin / amoksicilin prihvatljiva opcija i za oralnu i za parenteralnu empirijsku terapiju respiratornih bakterijskih infekcija. U 2019.g. je EUCAST po prvi puta uveo standard za testiranje osjetljivosti na ampicilin i amoksicilin disk difuzijom. Kako nisu svi laboratorijski udovoljili zahtjevu da se u 2019.g. osjetljivost na ampicilin / amoksicilin testira istovremeno i disk difuzijom i određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) zbirni podaci na nacionalnoj razini se nešto, ali ne značajno, razlikuju za set izolata testiranih disk difuzijom i set izolata testiranih određivanjem MIK-ova. Nakon prve godine dvojnog testiranja i primjene disk difuzijske metode dojam je da se obje metode dobro podudaraju u detekciji dobro osjetljivih izolata, no određeno razmimoilaženje se uočava kod razgraničavanja I i R kategorija. Za 2019.g. u ovoj diskusiji koriste se podaci dobiveni određivanjem MIK-ova kako bi se održala sljedivost s podacima prethodnih godina. Rezistencija pneumokoka na makrolide (31%), ko-trimoksazol (17%) i tetraciklin (18%) je slična prošlogodišnjim stopama (32%, 20% i 19%). Dugoročno gledajući rezistencija na ko-trimoksazol pokazuje trend pada (43% u 2010.g., 35% u 2011.g., 29% u 2012.g., 27% u 2013.g., 29% u 2014.g., 26% u 2015.g., 23% u 2016.g., 22% u 2017.g., 20% u 2018.g., 17% u 2019.g.). U 2019.g. EUCAST je izmijenio standard očitavanja zone inhibicije za ko-trimoksazol što omogućuje da se manja zona interpretira kao S kategorija, no ne čini se da je to utjecalo na stope rezistencije na ko-trimoksazol s obzirom da je trend pada rezistencije uočen davno prije uvođenja promjene u interpretaciji. Otpornost pneumokoka na respiratorne kinolone je još uvijek niska (<1%).

Otpornost *H.influenzae* na amoksicilin je, nažalost, zadnjih godina prešla 20% (14% u 2014.g., 20% u 2015.g., 24% u 2016. i 2017.g., 22% u 2018.g. te 25% u 2019.g.). Prelaskom na EUCAST standarde detektiramo više izolata s graničnom rezistencijom na ampicilin, uzrokovanim promjenom ciljnih PBP molekula, što ponekad dovodi, možda, i do precjenjivanja rezistencije. Prema EUCAST standardima i za osjetljive hemofiluse potrebne su više doze amoksicilina (3x750mg ili 3x1000mg).

*Staphylococcus aureus* je glavni uzročnik infekcija kože i mekih tkiva i kao takav ujedno i najčešći uzročnik kirurških infekcija. Rezistencija na penicillin se proširila još 1940-tih godina i danas su još samo rijetki izolati osjetljivi na penicilin. Osim uobičajene rezistencije na penicilin te umjerenih stopa rezistencije na makrolide (16%) i klindamicin (11%) meticilin senzitivni *Staphylococcus aureus* (MSSA) sojevi ne pokazuju značajnije stope rezistencije na druge antistafilokokne antibiotike. Meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) sojevi su rezistentni na sve beta-laktamske antibiotike (osim novijih cefalosporina, ceftarolina i cefotobiprola), a često pokazuju križnu rezistenciju i na druge klase antibiotika. Nakon 2008.g. uočen je trend pada udjela MRSA sojeva i najnižih stope (12%) su zabilježene 2013. i 2014.g., no od 2015.g. stopa MRSA opet počinje 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.g. i 2019.g.). Udio MRSA sojeva s inducibilnom rezistencijom na klindamicin (29%) je podjednak prošlogodišnjim vrijednostima (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 ista kao prošle godine (18%) i podržava dugoročni trend pada (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. i 2019.g.). Rezistencija na linezolid je <1%, a na vankomicin nije uočena. Distribucija MIK-ova vankomicina je podjednaka prošlogodišnjim vrijednostima. Udio izolata s MIK-om od 2.0 mg/L je iznosio

14% u 2019.g., 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. Rezistencija MRSA na ceftarolin iznosi 16% (5% u 2018.g.), a 2% (7% u 2018.g.) izolata je osjetljivo uz povećano izlaganje antibiotiku.

Enterokoki su prirodno rezistentni na mnoge grupe antibiotika, a gotovo svi izolati *Enterococcus faecium* pokazuju rezistenciju na ampicilin. Svi enterokoki pokazuju urođenu rezistenciju niskog stupnja na aminoglikozide, ali se aminoglikozidi kod divljih tipova enterokoka još uvijek mogu upotrebljavati u terapiji kombiniranoj s ampicilinom ili glikopeptidima u svrhu postizanja sinergističkog učinka. Kod sojeva visoko rezistentnih na aminoglikozide, ovi se antibiotici ne mogu upotrebljavati niti u kombiniranoj terapiji. Udio sojeva s visokom rezistencijom na aminoglikozide iznosi 27% za *E.faecalis* i 48% za *E.faecium*, što je podjednako prošlogodišnjim stopama. Rezistencija na vankomicin je još uvijek rijetka u *E.faecalis* (<1%), dok rezistencija na vankomicin u *E. faecium* i dalje raste (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., 33% u 2019.g.). Od 2015.g. ne samo da je uočen porast rezistencije na vankomicin već se vankomicin rezistentni *E. faecium* (VRE) izolati počinju s većom učestalošću javljati u raznim regijama Hrvatske, a ne samo u zagrebačkim bolnicama kao što je to bilo u početku. 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 liječenju enterokoknih infekcija, samo ako se radi o nekomplikiranim infekcijama mokraćnog sustava. Rezistencija na kinolone u *E. faecalis* (22%) i *E. faecium* (85%) podjednaka je stopama prethodnih godina (22% i 75% u 2017.g., 22% i 84% u 2018.g.). Za nekomplikirane uroinfekcije koje urokuje *E. faecalis* može se koristiti i nitrofurantoin na koji ovaj uzročnik pokazuje nisku rezistenciju (2%).

*Escherichia coli* je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava (IMS), a ostale enterobakterije češće uzrokuju komplikirane IMS ili infekcije raznih sustava povezane s bolničkom skrbi. Enterobakterije su i sastavni dio fiziološke mikrobiote te nalaz ovih bakterija u primarno nesterilnim uzorcima treba pažljivo tumačiti u sklopu cjelokupne kliničke slike. S obzirom da su enterobakterije dio fiziološke mikrobiote često su izložene primjeni antibiotika, a širenje jednom nastalih mutanti teško je uočiti i kontrolirati. Od početka praćenja *E. coli* pokazuje visoku rezistenciju na ampicilin, koja i u 2019.g. iznosi 50%, slično kao i prethodnih godina. Amoksicilin s dodatkom klavulanske kiseline, međutim, pokazuje dobru djelotvornost jer klavulanska kiselina uspješno blokira beta-laktamaze širokog spektra i većinu beta-laktamaza proširenog spektra (engl. “extended spectrum beta-lactamases, ESBL”). Kombinacija s klavulanskom kiselinom, međutim, ograničava primjenu amoksicilina u visokim dozama, kakve su često potrebne kod ozbiljnih sistemnih infekcija. U 2014.g. EUCAST je po prvi puta razdvojio interpretaciju osjetljivosti na amoksicilin s klavulanskom kiselinom ovisno o tome radi li se o nekomplikiranoj IMS ili drugim oblicima infekcije. Nakon te podjele, stope rezistencije su ostale podjednake ako se interpretiraju za primjenu kod nekomplikiranih IMS (7% u 2013.g. i 2014.g., 9% u 2015.g., 10% u 2016.g., 2017.g., 2018.g. i 2019.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., 16% u 2019). Rezistencija na cefalosporine treće generacije (8% do 9%) je slična prošlogodišnjim stopama (6% do 9%), a tim stopama je slična i rezistencija na ceftarolin (10% u 2018.g., 11% u 2019.g.). Novi pripravci cefalosporina s inhibitorima beta-laktamaza, ceftazidim / avibaktam i ceftalozan / tazobaktam pokazuju visoku učinkovitost na ESBL sojeve te rezistencija *E.coli* na ove antibiotike iznosi <1% i 1% što je istovjetno učinku karbapenema (<1% rezistentnih izolata) i nešto bolje od učinka piperacilin / tazobaktama (2% rezistentnih izolata). Čini se da je trend porasta rezistencije na kinolone u 2019.g. zaustavljen (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., 19% u 2019.g.). Stope rezistencije na ko-trimoksazol (27%), gentamicin (8%), amikacin (1%), nitrofurantoin (4%), fosfomicin (1%) i nitroksolin (1%) su slične ili jednake prošlogodišnjim stopama.

*Proteus mirabilis* još uvijek izaziva pretežno izvanbolničke infekcije i prirodno bi trebao biti bakterijska vrsta dobro osjetljiva na sve beta-laktamske antibiotike usmjerene na gram-negativne bakterije. Nažalost, rezistencija na beta-laktamske antibiotike je već dosegla visoke stope i u 2019.g. iznosi za ampicilin 46%, za ko-amoksiklav 20%, za piperacilin/tazobaktam 2%, za cefalosporine 3. i 4. generacije od 7% za cefepim do 16% za cefiksime, što je, ipak, nešto niže od prošlogodišnjih stopa. Rezistencija je jednaka ili nešto niža negoli prošle godine za nove cefalosporine, ceftazidim / avibaktam (1% u 2018.g. i 2019.g.), ceftalozan / tazobaktam (10% u 2018.g., 9% u 2019.g.) i ceftarolin (21% u 2018.g., 19% u 2019.g.). Stope rezistencije na ciprofloksacin (26%), gentamicin (20%), amikacin (10%) i ko-trimoksazol (40%) su nešto niže od prošlogodišnjih. Zbog svoje urođene otpornosti na kolistin, tigeciklin te niže osjetljivosti na imipenem *Proteus mirabilis* i drugi *Proteus* spp. bi u budućnosti mogli predstavljati sve veći problem, naročito kod uroloških bolesnika i infekcija povezanih s bolničkom skrbi.

Klepsijele i enterobakteri često uzrokuju infekcije povezane s bolničkom skrbi te već dugi niz godina pokazuju visoke stope rezistencije. *Klebsiella pneumoniae* je prirodno rezistentna na ampicilin no rezistencija na ostale beta-laktame je stečena uslijed dugotrajnog izlaganja antibioticima. Stope rezistencije na cefalosporine treće i četvrte generacije (35% za cefepim do 38% za cefiksime) su nešto veće negoli prošle godine (29% do 38% u 2018.g.), a rezistencija na ko-amoksiklav se nije mijenjala (38% u 2018.g. i 2019.g.). Novi cefalosporini pokazuju iste stope rezistencije kao prošle godine, rezistencija na ceftarolin (39% u 2018.g i 2019.g.) se podudara s rezistencijom na cefalosporine 3. generacije, rezistencija na ceftalozan / tazobaktam (20% u 2018.g. i 2019.g.) s rezistencijom na piperacilin / tazobaktam (19% u 2018.g., 21% u 2019.g.), a ceftazidim / avibaktam pokazuje vrlo nisku rezistenciju (2% u 2018.g. i 2019.g.). Nakon što je broj klepsijela rezistentnih na karbapeneme po prvi puta u 2014.g. dosegao razinu vidljivu kao postotak rezistencije na imipenem i meropenem (1%), te su stope u 2019.g. narasle na 5% i 6%. Trenutno je ceftazidim / avibaktam sa svojom djelotvornošću na sojeve koji proizvode ESBL i AmpC betalaktamaze, ali i velik dio karbapenemaza (KPC, OXA-48), najučinkovitiji beta-laktam kod klepsijela kod kojih proizvodnja karbapenemaza postaje sve veći problem.

Enterobakteri, citrobakteri i seracije čine grupu enterobakterija koje prirodno posjeduju inducibilne cefalosporinaze i s izuzetkom *Citrobacter koseri* pokazuju rezistenciju ne samo na ampicilin već i na ko-amoksiklav i cefalosporine prve generacije. Od 2019.g. *Enterobacter aerogenes* je preimenovan u *Klebsiella aerogenes* no ta vrsta se i nadalje analizira unutar ove grupe enterobakterija. Cefuroksim samo marginalno djeluje na ove enterobakterije i prema EUCAST standardima ne postoji klinička interpretacija osjetljivosti na cefuroksim za ovu grupu bakterija. Divlji sojevi su osjetljivi na treću generaciju cefalosporina, no u tijeku terapije cefalosporinima može doći do probira derepresiranih mutanti koji stabilno hiperproduciraju AmpC cefalosporinaze i time uvjetuju rezistenciju i na cefalosporine treće generacije. Udio mutanti rezistentnih na cefalosporine treće i četvrte generacije (12% za cefepim do 26% za cefiksime) je u okvirima stopa registriranih prošlih godina (16% do 32% u 2017.g., 10% do 25% u 2018.g.), a i rezistencija na karbapeneme, koja je postala vidljiva 2013.g. (1%), ostala je podjednaka (1% rezistentnih i 1% osjetljivih uz povećano izlaganje za imipenem i meropenem) i u 2019.g. Rezistencija na ceftarolin (25%) je slična stopama rezistencije na cefalosporine 3. generacije. Od ceftalozan / tazobaktama se prvenstveno očekuje prednost u liječenju infekcija koje uzrokuju pseudomonasi i enterobakterije koje proizvode ESBL kojih je više među *K.pneumoniae* i *E.coli* izolatima negoli među enterobakterima, no može se uočiti da je stopa rezistencije u enterobakteria (11% u 2018.g. i 2019..g.) slična stopi rezistencije na cefepim (10% u 2018.g., 12% u 2019.g.) i piperacilin / tazobaktam (9% u 2018.g., 10% u 2019.g.). Stope rezistencije na ciprofloksacin (13%), gentamicin (11%), amikacin (1%) i ko-trimoksazol (16%) se nisu značajnije promijenile u odnosu na prethodnu godinu.

Multiplorezistentni *Pseudomonas aeruginosa*, poglavito sojevi rezistentni na karbapeneme, već dugi niz godina predstavljaju jedan od najvećih problema rezistencije u Hrvatskoj.

Rezistencija na imipenem i meropenem je slična prošlogodišnjim rezultatima (17% u 2018.g., 18% u 2019.g.). Rezistencija na piperacilin / tazobaktam i cefalosporine je također u blagom porastu uključujući i nove cefalsporeine ceftazidim / avibaktam (4% u 2018.g., 6% u 2019.g.) i ceftalozan / tazobaktam (4% u 2018.g., 6% u 2019.g.). Rezistencija na ciprofloksacin (24%), gentamicin (19%) i amikacin (8%) se nije bitno promijenila u odnosu na prethodnu godinu.

Rezistencija na karbapeneme kod *Acinetobacter baumannii* se u Hrvatskoj naglo proširila od 2008.g. i u 2019.g. su se zadržale visoke stope rezistencije na imipenem i meropenem (90%), podjednake prošlogodišnjima. Prema EUCAST standardima ne postoji jasni dokazi o učinkovitosti ampicilin/sulbaktama na acinetobaktere, no kako je to jedan od rijetkih antibiotika koji još pokazuju djelotvornost *in vitro*, ovaj antibiotik se u Hrvatskoj testira i interpretira prema američkim standardima. Rezistencija i osjetljivost uz povećanu izloženost za ampicilin/sulbaktam se zadržala na visokim vrijednostima (40% i 16% u 2018.g., 34% i 20% u 2019.g.).

Osjetljivost na kolistin se može ispitati samo određivanjem minimalnih inhibitornih koncentracija te se osjetljivost na kolistin zasada određuje samo kod pseudomonasa i acinetobakteria rezistentnih na karbapeneme. Rezistencija na kolistin je registrirana u 3% na karbapenem rezistentnih *P.aeruginosa* i 2% na karbapenem rezistentnih acinetobakteria.

Rezistencija salmonela na ampicilin je 2014.g. prešla 10% (14% u 2014.g., 16% u 2015.g., 14% u 2016.g., 13% u 2017.g., 15% u 2018.g., 16% u 2019.g.). ESBL sojevi su i dalje rijetki među salmonelama i u 2019.g. rezistencija na ceftazidim i ceftriakson je iznosila 1 i <1%. Rezistencija na ko-amoksiklav (5%), ko-trimoksazol (4%) i ciprofloksacin (4%) je niska i identična ili slična prošlogodišnjim stopama. Do 2013.g. osjetljivost salmonela na ciprofloksacin na razini Hrvatske je bila 100%, a na nalidiksičnu kiselinu, koja je bolji pokazatelj niske razine rezistencije na kinolne, do 2%. Od 2014.g. EUCAST je uveo testiranje osjetljivosti na kinolone (ciprofloksacin) preko pefloksacinskog diska što je vjerojatno utjecalo na registriranje stopa rezistencije na ciprofloksacin od 2% u 2014.g., 4% u 2015.g., 3% u 2016.g. i 4% u 2017.g., 2018.g. i 2019.g.

Osjetljivost u *Campylobacter coli* i *Campylobacter jejuni* se prati od 2013.g. trend porasta rezistencije na ciprofloksacin se u 2019.g. zaustavio, ali je rezistencija još uvijek visoka (u 2015.g. 52% i 50%, u 2016.g. 60% obje vrste, u 2017.g. 69% i 66%, u 2018.g. 78% i 76%, u 2019.g. 71% i 75%). Rezistencija na eritromicin (3% i 1%) je i dalje niska, a na tetraciklin je rezistencija u porastu (35% i 30% u 2017.g., 41% i 36% u 2018.g., 46% i 42% u 2019.g.).

Tijekom 2019.g. registrirano je 29 izolata šigela u pet centara. Većina (25) izolata pripada vrsti *Shigella sonnei* i potječe iz četiri centra, a četiri izolata vrste *Shigella flexneri* izolirana su u tri centra. Iako je zbog epidemiološke povezanosti i malog broja izolata teško govoriti o stopama rezistencije, rezistencija je visoka na ampicilin (86%), ko-amoksiklav (48%), ciprofloksacin (52%) i kotrimoksazol (90%), a ove godine je zabilježena i rezistencija na cefalosporine treće generacije (3%).

Među gram-negativnim anaerobima rezistencija je visoka na penicilin (69%) i klindamicin (32%), a kod gram-pozitivnih anaeroba rezistencija je visoka na metronidazol (57%) te klindamicin (21%). Rezistencija na ko-amoksiklav, piperacilin/tazobaktam i ertapenem je niska (<10%).

## 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 2019 (9%) does not differ significantly from the rates recorded in the previous years (10% in 2018, 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 2019, 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 2019 was 21% which is similar to the rates recorded in previous years (17% in 2018, 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 (CNS) they cannot be treated with parenteral penicillin either. Resistance to penicillin in case of CNS infections or other infections if treated with oral penicillin is, therefore, 24% in 2019. 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 2019, 98% of pneumococci have penicillin MIC  $\leq 2.0$  mg/L and will

be covered by 6x2.4g (6x4MIU) dosing, 96% have penicillin MIC  $\leq$ 1.0 mg/L and will be covered by 4x2.4g (4x4MIU) or 6x1.2g (6x2MIU) dosing and 90% have penicillin MIC  $\leq$ 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 2019, 87% of pneumococci were treatable with standard oral amoxicillin dosing of 3x500mg which is slightly lower than in the previous year (90% in 2018). Increased dose of 3x750mg or 3x1000mg (formulation available at the market) covers 93% of pneumococci (94% in 2018) and parenteral ampicillin covers 97% (97% in 2018) of pneumococci. Oral and parenteral ampicillin / amoxicillin are thus suitable first line antibiotics for empirical therapy of respiratory tract infections. In 2019 EUCAST introduced standards for disk diffusion amoxicillin / ampicillin testing. As not all laboratories complied with the request to test all isolates with both methods disk diffusion and minimal inhibitory concentration (MIC) detection simultaneously, summary results at the national level show some but not substantial difference for sets of isolates tested with one or the other method. After the first year of applying disk diffusion method for testing amoxicillin / ampicillin susceptibility in parallel with MIC detection we conclude that the two methods demonstrate high level of agreement in distinguishing S isolates but discrepancies are seen in differentiating between I and R category. Pneumococcal resistance rates to macrolides (31%), co-trimoxazole (17%) and tetracycline (18%) are similar to the last year rates (32%, 20% 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, 17% in 2019). In 2019 the change in EUCAST standards allows smaller inhibition zone for co-trimoxazole to be interpreted as S but it does not seem that this influenced susceptibility rates as the decreasing trend in co-trimoxazole resistance was recorded long before this change was introduced. Resistance of pneumococci to respiratory quinolones is still low (<1%).

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, 25% in 2019). 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).

*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 (16%) 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 and 2019). The rate of MRSA isolates with inducible clindamycin resistance in 2019 is 29% which is similar to previous years (16% in 2014, 21% in 2015, 28% in 2016, 32% in 2017, 26% in 2018). Resistance to gentamicin (18%) is the same as in the previous year (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 is <1% and resistance to 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 14% in 2019, 10% in 2018, 9% in 2017, 8% in 2016, 7% in 2015, 16% in 2014 and 20% in 2013. Resistance to ceftaroline in MRSA is 16% (5% in 2018) and 2% of isolates (7% in 2018) are 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 27% in *E.faecalis* and 48% in *E.faecium* which is similar to the previous year results. Resistance to vancomycin is still rare in *E.faecalis* (<1%) while resistance to vancomycin in *E.faecium* is increasing (1% in 2012, 5% in 2013, 7% in 2014, 15% in 2015, 17% in 2016, 16% in 2017, 18% in 2018, 33% in 2019). 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 norloxacin 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% in 2017, 22% and 84% in 2018). Uncomplicated UTI caused by *E.faecalis* can be treated with nitrofurantoin which demonstrates low resistance rate (2%) 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. Enterobacteriales 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 2019 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, 2018 and 2019) but did change significantly if using breakpoints for other infections (16% in 2014 and 2015, 15% in 2016, 2017 and 2018, 16% in 2019). Resistance to 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins (8% to 9%) is similar as in the previous year (6% to 9%) and ceftaroline shows similar resistance rates (10% in 2018, 11% in 2019). 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 (<1% and 1%). This equals the efficacy of carbapenems (<1% of resistance) and is slightly better than efficacy of piperacillin / tazobactam (2% resistance). It seems that the increasing trend in quinolone resistance is stopped in 2019 (14% in 2012 and 2013, 17% in 2014, 18% in 2015, 19% in 2016, 20% in 2017 and 2018, 19% in 2019). Resistance rates to co-trimoxazole (27%), gentamicin (8%), amikacin (1%) and nitrofurantoin (4%), fosfomycin (1%) and nitroxoline (1%) are similar or identical to the previous year rates.

*Proteus mirabilis* is still predominately a community acquired pathogen and wild type organisms are sensitive to all beta-lactams designed for gram-negatives. Unfortunately, resistance to beta-lactam antibiotics has already reached high rates and in 2019 resistance to ampicillin is 46%, co-amoxiclav 20%, piperacillin/tazobactam 2%, 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins from 7% for cefepime to 16% for cefixime which is slightly lower than the last year rates. Resistance identical or slightly lower for the new cephalosporin formulations, ceftazidime / avibactam (1% in 2018 and 2019), ceftolozane / tazobactam (10% in 2018 , 9%

in 2019) and ceftaroline (21% in 2018, 19% in 2019). Resistance rates to ciprofloxacin (26%), gentamicin (20%), amikacin (10%) and co-trimoxazole (40%) are somewhat lower than last 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 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins (35% cefepime to 38% cefixime) are somewhat higher than the last year rates (29% to 34% in 2018) and resistance to co-amoxiclav remained the same (38% in 2018 and 2019). New cephalosporins show unchanged resistance rates, ceftaroline (39% in 2018 and 2019) demonstrates resistance similar to the 3<sup>rd</sup> generation cephalosporin resistance rates, ceftolozane / tazobactam (20% in 2018 and 2019) demonstrates resistance similar to the piperacillin / tazobactam resistance rate (19% in 2018, 21% in 2019) and ceftazidime / avibactam shows very low resistance (2% in 2018 and 2019). 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 2019 these rates increased to 5% and 6%. Due to the high efficacy of ceftazidime / avibactam against isolates that produce both ESBL and AmpC enzymes and also against some carbapenemase (KPC, OXA-48) producing isolates, this agent is at the moment, the most effective antibiotic against klebsiellas among which carbapenemase production is becoming an increasing problem.

*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. and *Searratia* spp. form a group of enterobacteriaceae which poses innate inducible cephalosorinases and with the exception of *Citrobacter koseri* demonstrate resistance not only to ampicillin but to co-amoxiclav and 1<sup>st</sup> generation cephalosporins as well. In 2019 *Enterobacter aerogenes* was renamed into *Klebsiella aerogenes* and this species continues to be discussed here within this group of Enterobacteriales. 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 3<sup>rd</sup> 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 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> generation cephalosporins (12% cefepime to 25% cefixime) are within the range recorded previously (16% and 32% in 2017, 10% to 25% in 2018) and resistance to carbapenems that was first visible (1%) in 2013 remained the same in 2019 (1% resistance and 1% susceptible with increased exposure to imipenem and meropenem). Resistance to ceftaroline (25%) corresponds to the the 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins resistance rates. 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 ceftolozane resistance (11% in 2018 and 2019) appears to be similar to the resistance to cefepime (10% in 2018, 12% in 2019) and piperacillin / tazobactam (9% in 2018, 10% in 2019). Resistance to ciprofloxacin (13%), gentamicin (11%), amikacin (1%) and co-trimoxazole (16%) 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 to imipenem and meropenem is similar to last year rate (17% in 2018, 18% in 2019). Resistance to piperacillin / tazobactam I cephalosporins is also slightly increasing and this includes the novel cephalosporins, ceftazidime / avibactam (4% in 2018, 6% in 2019) and ceftalozane / tazobactam (4% in 2018, 6% in 2019). Resistance to ciprofloxacin (24%), gentamicin (19%) and amikacin (8%) did not change much in comparison with the last year.

Carbapenem resistance in *A. baumannii* has rapidly spread throughout Croatia since 2008 and in 2019 resistance rates to imipenem and meropenem (90%) are still extremely high and similar to the last year results. According to the 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. Resistance and susceptibility with increased exposure are still high for ampicillin / sulbactam (40% and 16% in 2018, 34% and 20% in 2019).

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 3% of carbapenem resistant *P.aeruginosa* and 2% of carbapenem resistant *A.baumannii*.

Ampicillin resistance in salmonellae exceeded 10% in 2014 (14% in 2014, 16% in 2015, 14% in 2016, 13% in 2017, 15% in 2018, 16% in 2019). ESBL isolates are still rare among salmonellae and in 2019 resistance to ceftazidime and ceftriaxone was 1% and <1%. Resistance to co-amoxiclav (5%), co-trimoxazole (4%) 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, 2018 and 2019.

Susceptibility rates in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* were first reported in 2013. Increasing trend of resistance to ciprofloxacin has stopped in 2019 but resistance rates are still high (52% and 50% in 2015, 60% for both species in 2016, 69% and 66% in 2017, 78% and 76% in 2018, 71% and 75% in 2019). Resistance to erythromycin (3% and 1%) is still low but resistance to tetracycline is increasing (35% and 30% in 2017, 41% and 36% in 2018, 46% and 42% in 2019).

During 2019, 29 shigella isolates were reported in five centers. The majority (25) of isolates belong to *Shigella sonnei* and originate from four centers and four isolates from three centers belong 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 (86%), co-amoxiclav (48%), ciprofloxacin (52%) and co-trimoxazole (90%). This year resistance to 3rd generation cephalosporins was recorded (3%).

Among gram-negative anaerobes resistance is high to penicillin (69%) and clindamycin (32%), and in gram-positive anaerobes high resistance is recorded for metronidazole (57%) and for clindamycin (21%). Resistance to co-amoxiclav, piperacillin/tazobactam and ertapenem is low (<10%).

**LEGENDA ZA TABLICE / LEGEND TO TABLES :**

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

\* uključuje podatke i za: Opću bolnicu Zabok

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

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

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

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

**ANTIBIOTICI / ANTIBIOTICS:**

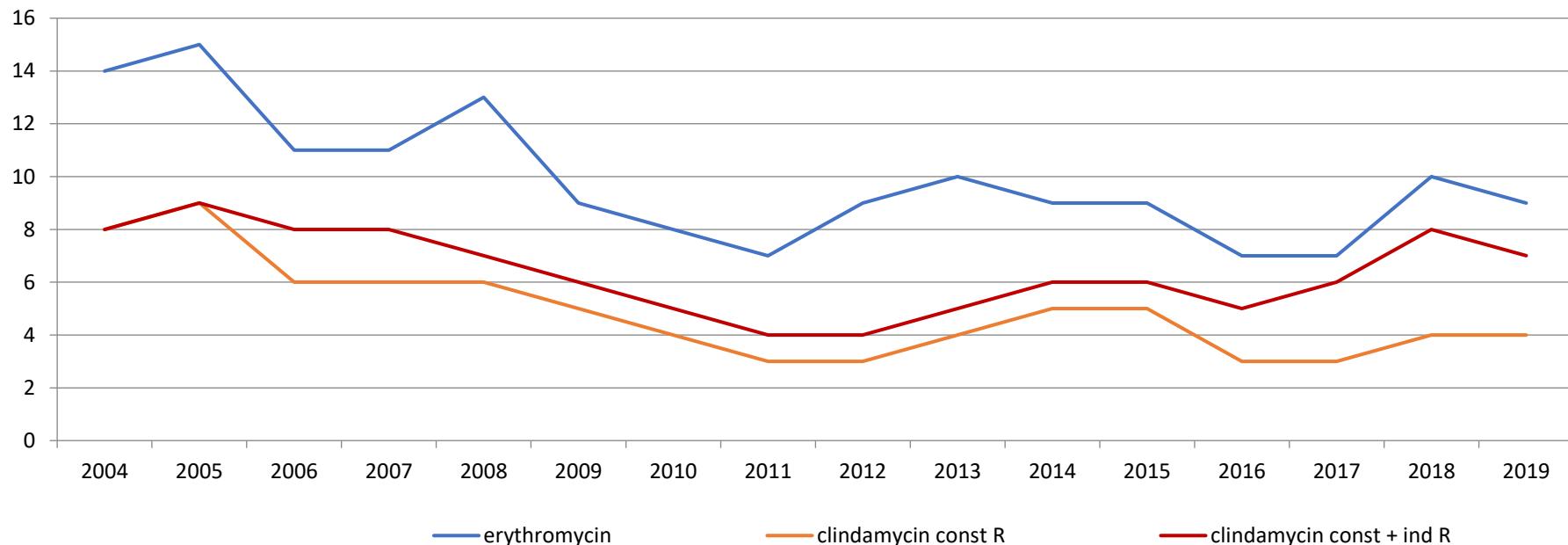
<b>P</b> parenteral	<i>penicillin parenteral</i>
<b>P</b> oral	<i>penicillin oral</i>
<b>AMP</b>	<i>ampicillin</i>
<b>AMP</b> parenteral	<i>ampicillin parenteral</i>
<b>AMX</b> oral	<i>amoxicillin oral</i>
<b>AMC</b>	<i>amoxicillin + clavulanic acid</i>
<b>AMC u</b>	<i>amoxicillin + clavulanic acid uncomplicated urinary tract infection</i>
<b>SAM</b>	<i>ampicillin + sulbactam</i>
<b>FOX</b>	<i>cefoxitin</i>
<b>CN</b>	<i>cefalexin (I. gen. cephalosporins)</i>
<b>CXM</b>	<i>cefuroxime (II. gen. cephalosporins)</i>
<b>CXM</b> parenteral	<i>cefuroxime parenteral</i>
<b>CXM</b> oral	<i>cefuroxime oral</i>
<b>CAZ</b>	<i>ceftazidime (III. gen. cephalosporins)</i>
<b>CRO</b>	<i>ceftriaxone (III. gen. cephalosporins)</i>
<b>CTB</b>	<i>ceftibuten (III. gen. cephalosporins)</i>
<b>CFM</b>	<i>cefixime (III. gen. cephalosporins)</i>
<b>CFEP</b>	<i>cefepime (IV. gen. cephalosporins)</i>
<b>CZA</b>	<i>ceftazidime/avibactam</i>
<b>C/T</b>	<i>ceftolozane/tazobactam</i>
<b>CPT</b>	<i>ceftaroline</i>
<b>PTZ</b>	<i>piperacillin/tazobactam</i>
<b>ERT</b>	<i>ertapenem</i>
<b>IMP</b>	<i>imipenem</i>
<b>MER</b>	<i>meropenem</i>
<b>E</b>	<i>erythromycin</i>
<b>AZM</b>	<i>azithromycin</i>
<b>CLR</b>	<i>clarythromycin</i>
<b>CC</b>	<i>clindamycin</i>
<b>TE</b>	<i>tetracycline</i>
<b>SXT</b>	<i>co-trimoxazole</i>
<b>NF</b>	<i>nitrofurantoin</i>
<b>VA</b>	<i>vancomycin</i>
<b>RIF</b>	<i>rifampicin</i>
<b>CIP</b>	<i>ciprofloxacin</i>
<b>NOR</b>	<i>norfloxacin</i>
<b>NOR</b> screen	<i>norfloxacin -indikator rezistencije na kinolone /quinolone resistance indicator</i>
<b>GM</b>	<i>gentamicin</i>
<b>GM30</b>	<i>gentamicin "high level resistance"</i>
<b>NT</b>	<i>netilmicin</i>
<b>AN</b>	<i>amikacin</i>
<b>MUP</b>	<i>mupirocin</i>
<b>MTZ</b>	<i>metronidazole</i>
<b>MOX</b>	<i>moxifloxacin</i>
<b>LZD</b>	<i>linezolid</i>
<b>NA</b>	<i>nalidixic acid</i>
<b>COL</b>	<i>colistin</i>
<b>TGC</b>	<i>tigecycline</i>
<b>FOT</b>	<i>fosfomycin</i>
<b>NIB</b>	<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. - 2019.



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. 2019.,

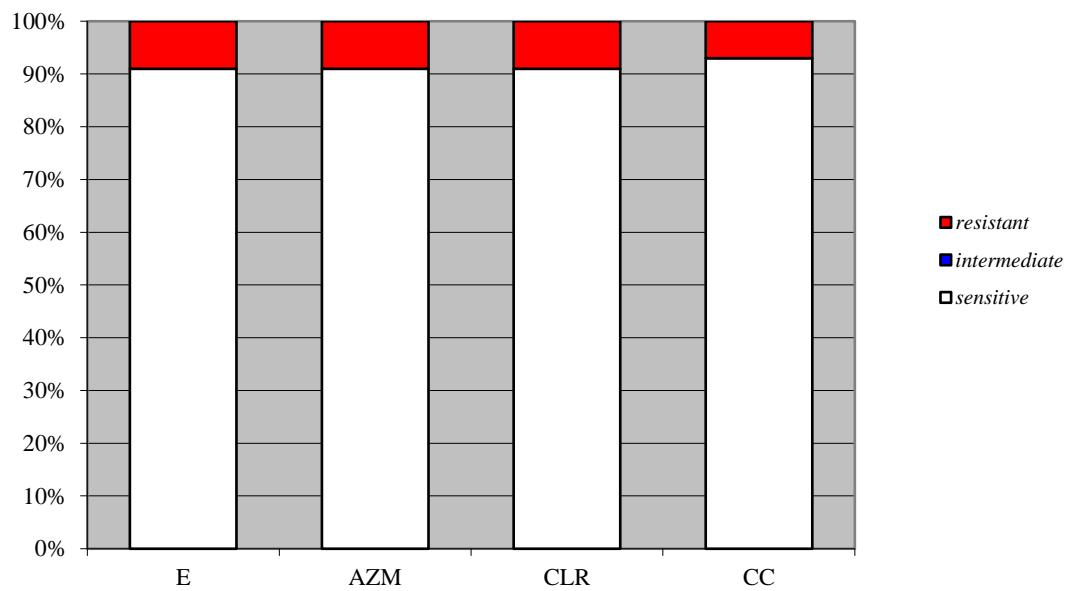
zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /

*antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2019,*

*summary results for the isolates from 38 centers in Croatia*

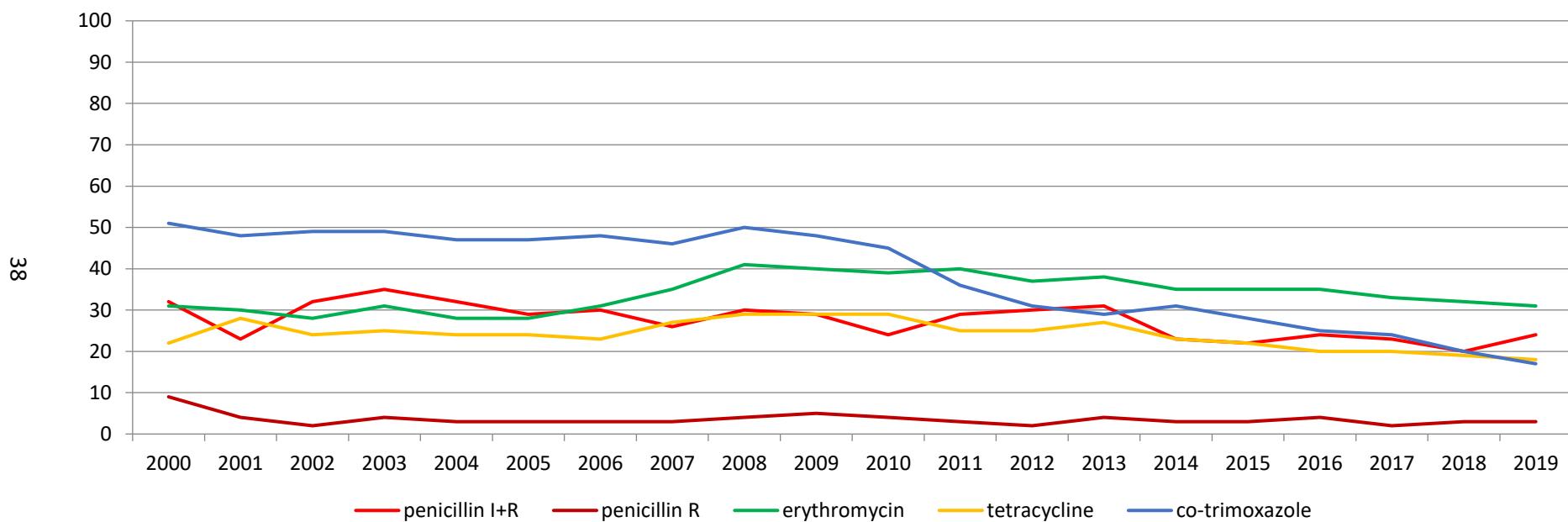
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Erythromycin	12 341	9 (0)	0 (0) - 25 (2)
Azithromycin	12 341	9 (0)	0 (0) - 25 (2)
Clarythromycin	12 341	9 (0)	0 (0) - 25 (2)
Clindamycin	12 340	7 (0)	
constitutive		4	0 - 11
inducible		3	0 - 14

\*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. - 2019.



R = visoka rezistencija / high level resistance

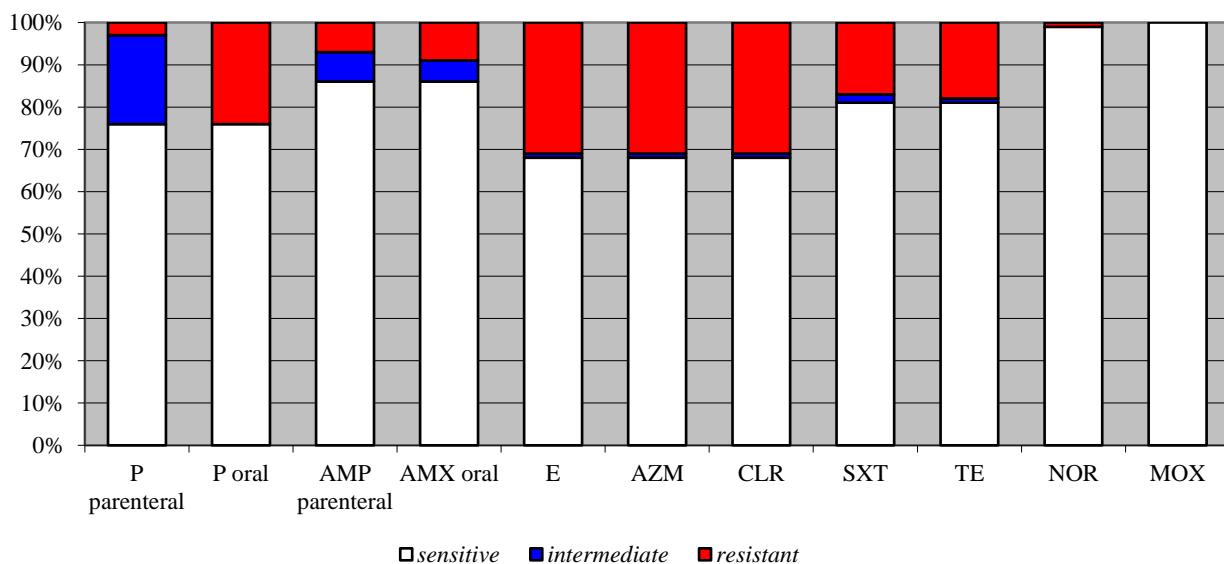
I = intermedijarna rezistencija / intermediate resistance

## *Streptococcus pneumoniae*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,  
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

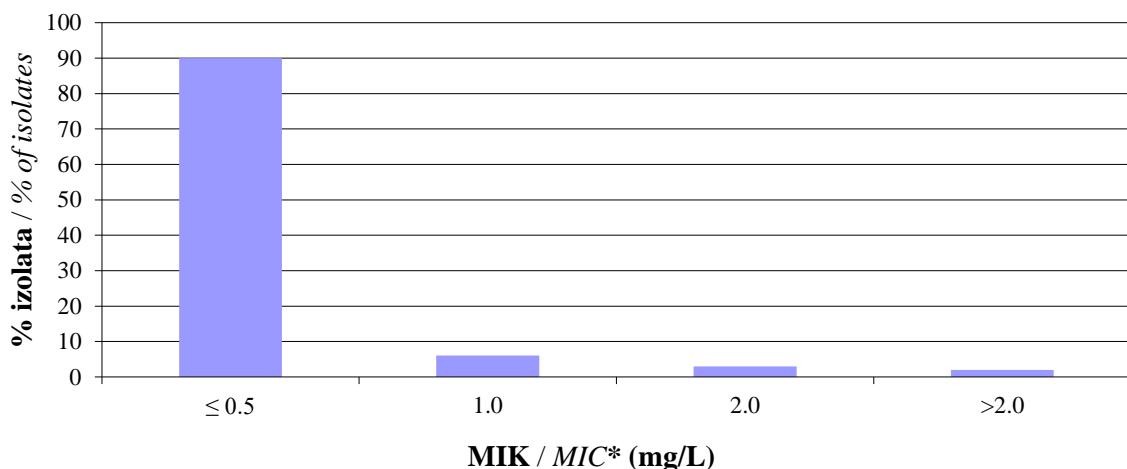
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih izolata / % of resistant isolates (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Penicillin parenteral</b>	1 613	3 (21)	0 (0) - 38 (0)
<b>Penicillin oral</b>	1 613	24 (0)	0 (0) - 57 (0)
<b>Ampicillin parenteral</b>	1 582	7 (7)	0 (0) - 21 (0)
<b>Amoxicillin oral</b>	1 582	9 (5)	0 (0) - 24 (0)
<b>Erythromycin/Azithromycin/ Clarythromycin</b>	1585	31 (1)	0 (24) - 53 (0)
<b>Co-trimoxazole</b>	1 617	17 (2)	0 (0) - 31 (0)
<b>Tetracycline</b>	1 510	18 (1)	0 (0) - 41(0)
<b>Norfloxacin</b>	1 579	1 (0)	0 (0) - 4 (0)
<b>Moxifloxacin</b>	1 607	0 (0)	0 (0) - 1 (0)

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



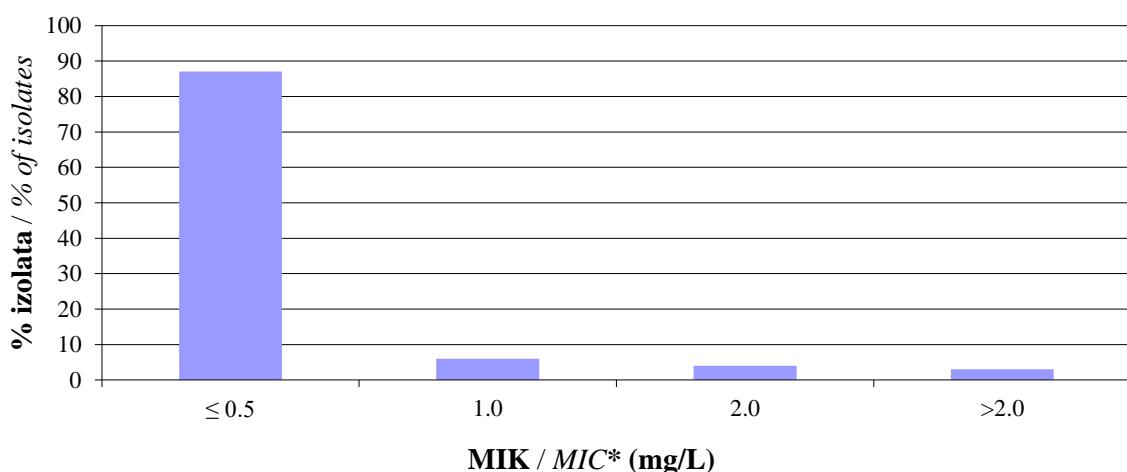
## *Streptococcus pneumoniae*

Distribucija MIK-ova penicilina, (1 435 *S. pneumoniae* izolata) /  
Penicillin MIC distribution, (1 435 *S. pneumoniae* isolates), 1.10. – 31.12. 2019.



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

Distribucija MIK-ova ampicilina, (1 247 *S. pneumoniae* izolata) /  
Ampicillin MIC distribution, (1 247 *S. pneumoniae* isolates), 1.10. – 31.12. 2019.



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

## *Staphylococcus aureus / MSSA*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2019.,

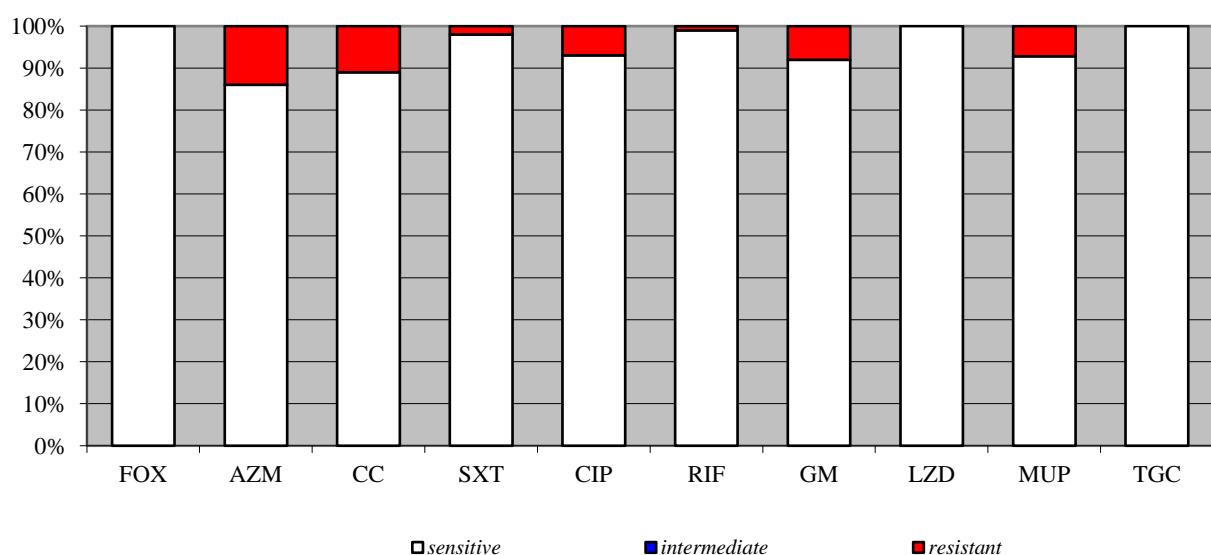
zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /

antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,

summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

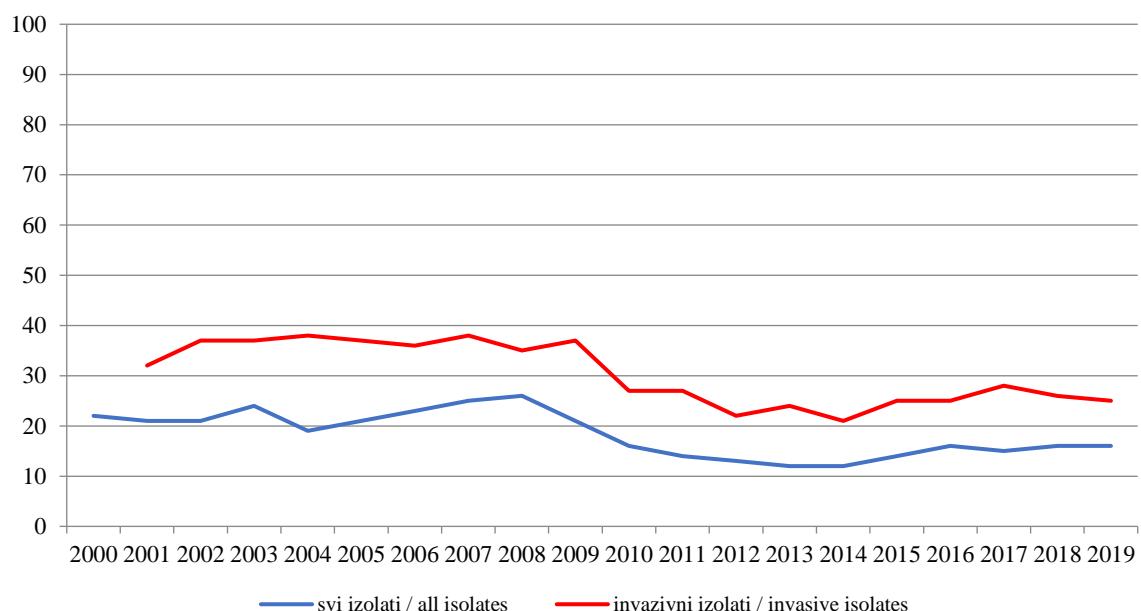
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspont lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Cefoxitin/</b>			
<b>Methicillin</b>	3 917	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
<b>Azithromycin</b>	3 773	16 (0)	5 (0) - 33 (0)
<b>Clindamycin</b>			
<b>constitutive</b>	3 837	11 (0)	
<b>inducible</b>		7	0 - 23
<b>Co-trimoxazole</b>	3 783	5	0 - 18
<b>Ciprofloxacin</b>	3 737	2 (0)	0 (0) - 23 (0)
<b>Rifampicin</b>	3 738	7 (0)	0 (0) - 20 (0)
<b>Gentamicin</b>	3 842	1 (0)	0 (0) - 3 (1)
<b>Linezolid</b>	3 681	8 (0)	0 (0) - 24 (0)
<b>Mupirocin</b>	3 150	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
<b>Tigecycline</b>	3252	10 (2)	2 (0) - 33 (0)
		0 (0)	0 (0) - 3 (0)

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

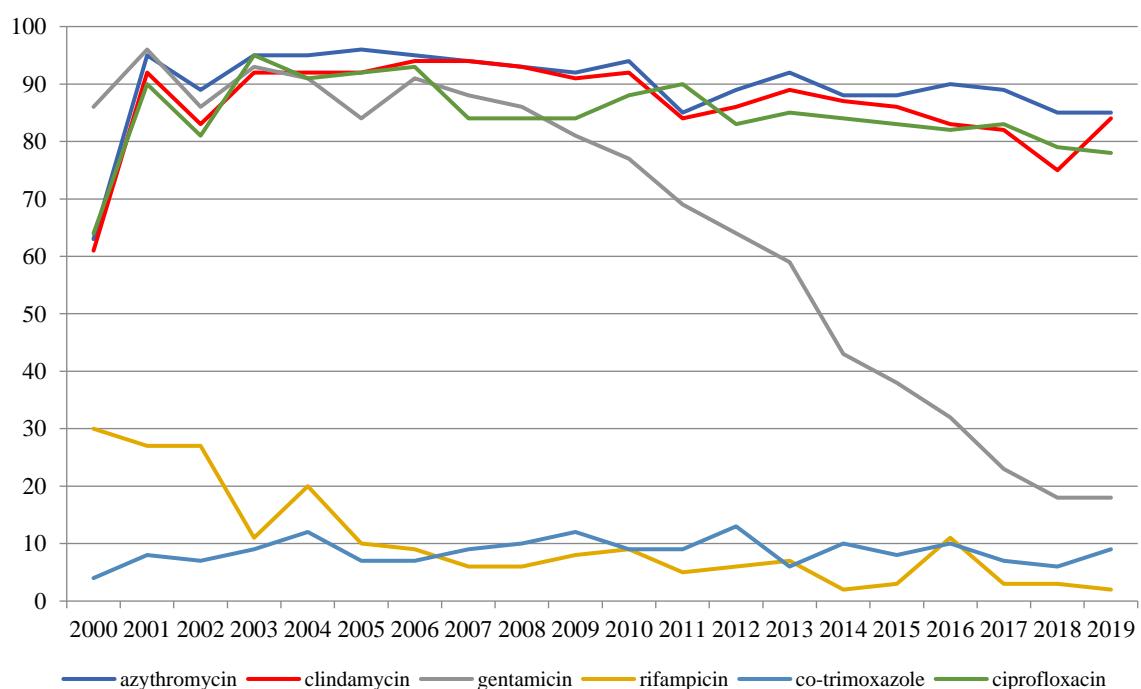


## *Staphylococcus aureus / MRSA*

**Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) – stope / rates, 2000. - 2019.**



**neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2019.**



## *Staphylococcus aureus / MRSA*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,

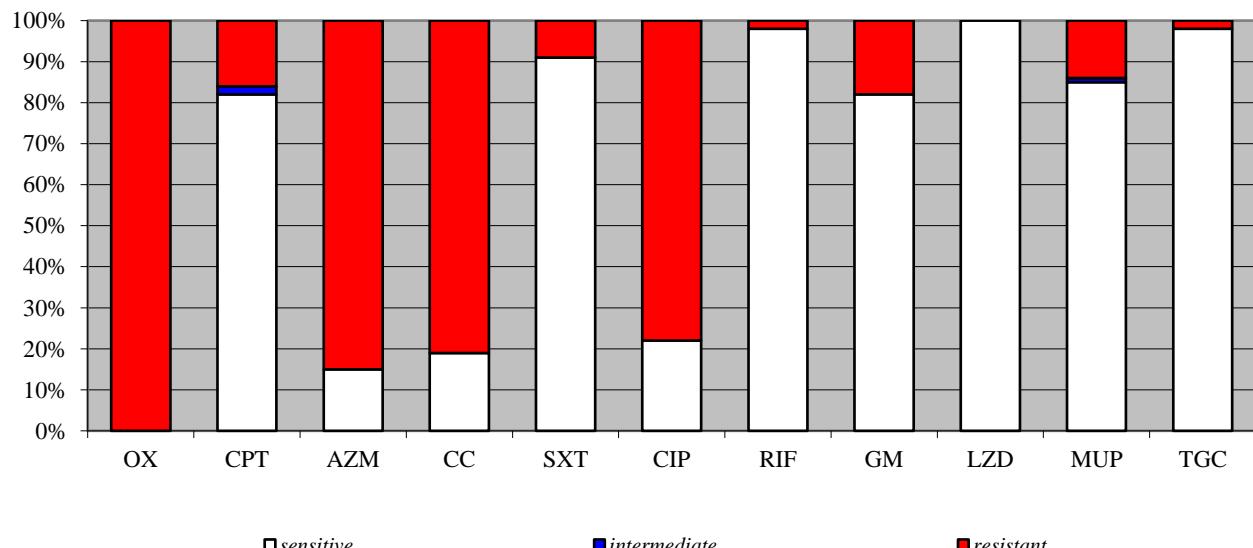
zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /

*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,*

*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	Raspont lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Cefoxitin/</b>			
<b>Methicillin</b>	784	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
<b>Ceftaroline</b>	610	16 (2)	0 (0) – 95 (0)
<b>Azithromycin</b>	738	85 (0)	85 (0) - 97 (0)
<b>Co-trimoxazole</b>	782	9 (0)	2 (0) - 15 (0)
<b>Clindamycin</b>	781	81 (3)	75 (0) - 97 (0)
<b>constitutive</b>		52	23 - 79
<b>inducible</b>		29	0 - 64
<b>Ciprofloxacin</b>	762	78 (0)	67 (0) - 91 (0)
<b>Rifampicin</b>	780	2 (0)	0 (0) - 8 (0)
<b>Gentamicin</b>	783	18 (0)	3 (0) - 26 (0)
<b>Linezolid</b>	782	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
<b>Mupirocin</b>	666	14 (1)	4 (0) - 29 (0)
<b>Tigecycline</b>	680	2 (0)	0 (0) - 9 (0)
<b>Vankomicin</b>	673	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

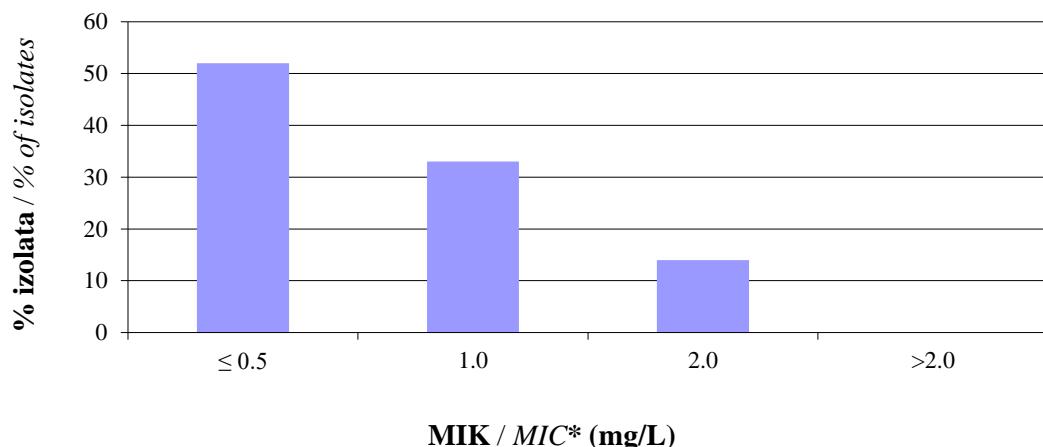
\*rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir /  
*results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration*



Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Kolegij za javno zdravstvo  
Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH  
*Croatian Academy of Medical Sciences, Public Health Collegium*  
*Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance*

## ***Staphylococcus aureus / MRSA***

**Distribucija MIK-ova vankomicina, (673 MRSA izolata) /**  
*Vancomycin MIC distribution, (673 MRSA isolates)*, 1.10. – 31.12. 2019.



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

## *Enterococcus faecalis*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,

zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /

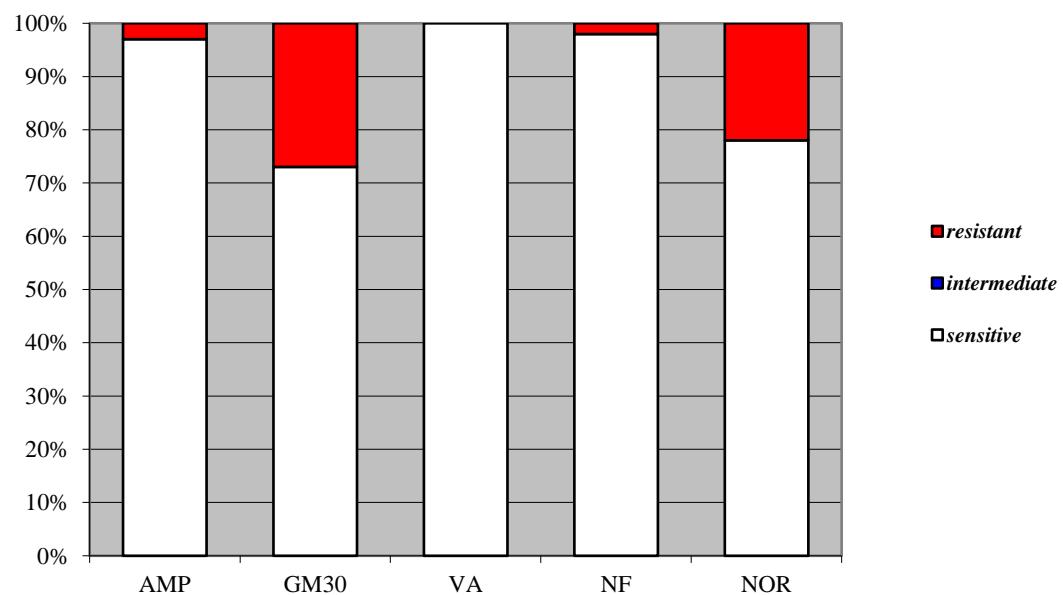
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,*

*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*
<b>Ampicillin</b>	5264	3 (0)	0 (0) - 100 (0)
<b>Gentamicin</b>	5 071	27 (0)	12 (0) - 49 (0)
<b>Vancomycin</b>	5 255	0 (0)	0 (0) - 8 (0)
<b>Nitrofurantoin</b>	5 216	2 (0)	0 (0) - 16 (0)
<b>Norfloxacin</b>	5 211	22 (0)	1 (0) - 45 (0)

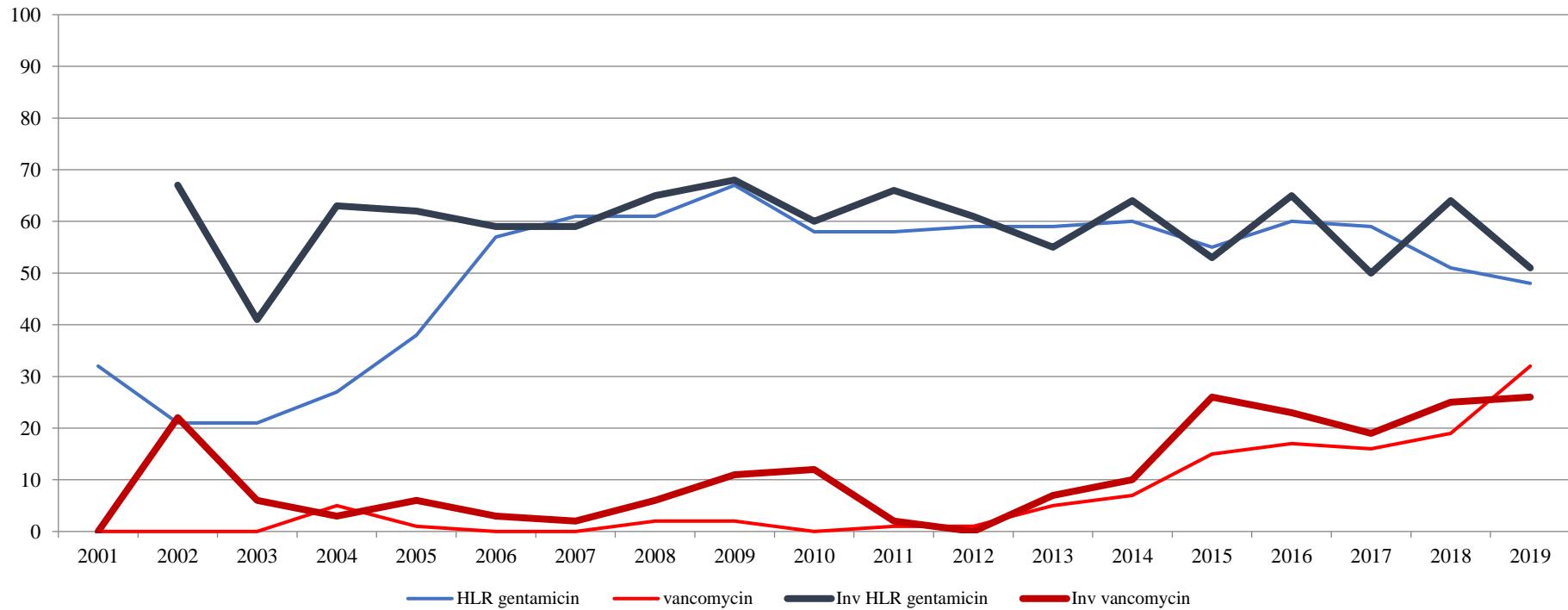
\*rezultati centara s malim brojem izolata (<30) nisu uzeti u obzir /

*results from the centers with small number of isolates (<30) were not taken into consideration*



## *Enterococcus faecium*

rezistencija na antibiotike u RH / resistance to antibiotics in Croatia, 2001. - 2019.



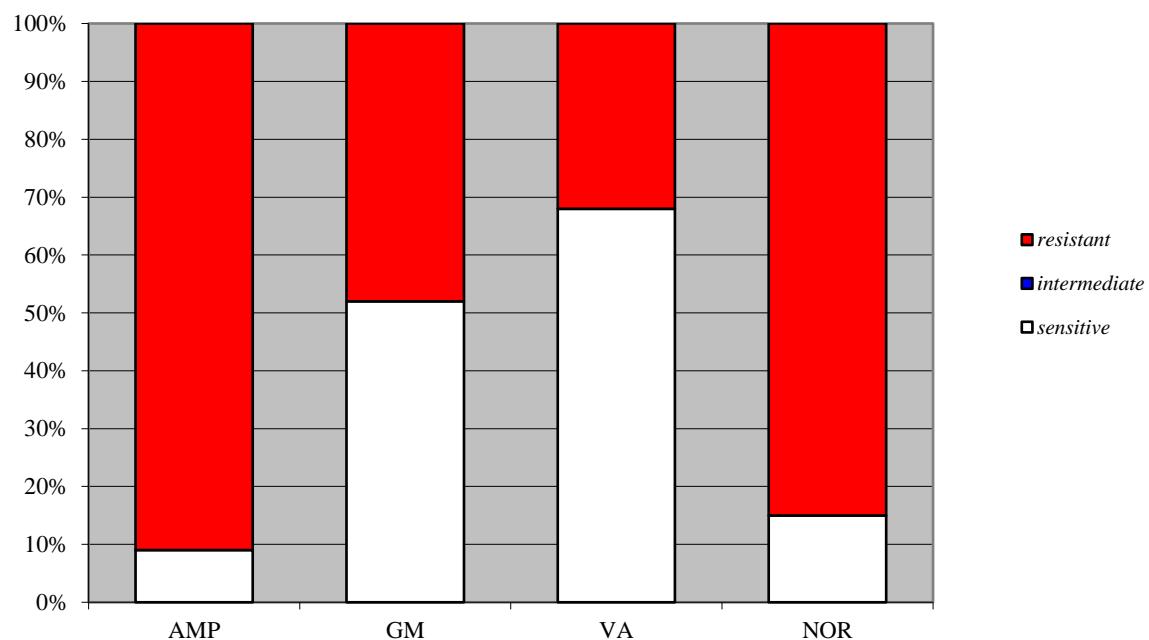
HLR gentamicin = visoka rezistencija na gentamicin / high level gentamicin resistance; Inv = invazivni izolati / invasive isolates

## *Enterococcus faecium*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,*  
*summary results for the isolates from 38 centers in Croatia*

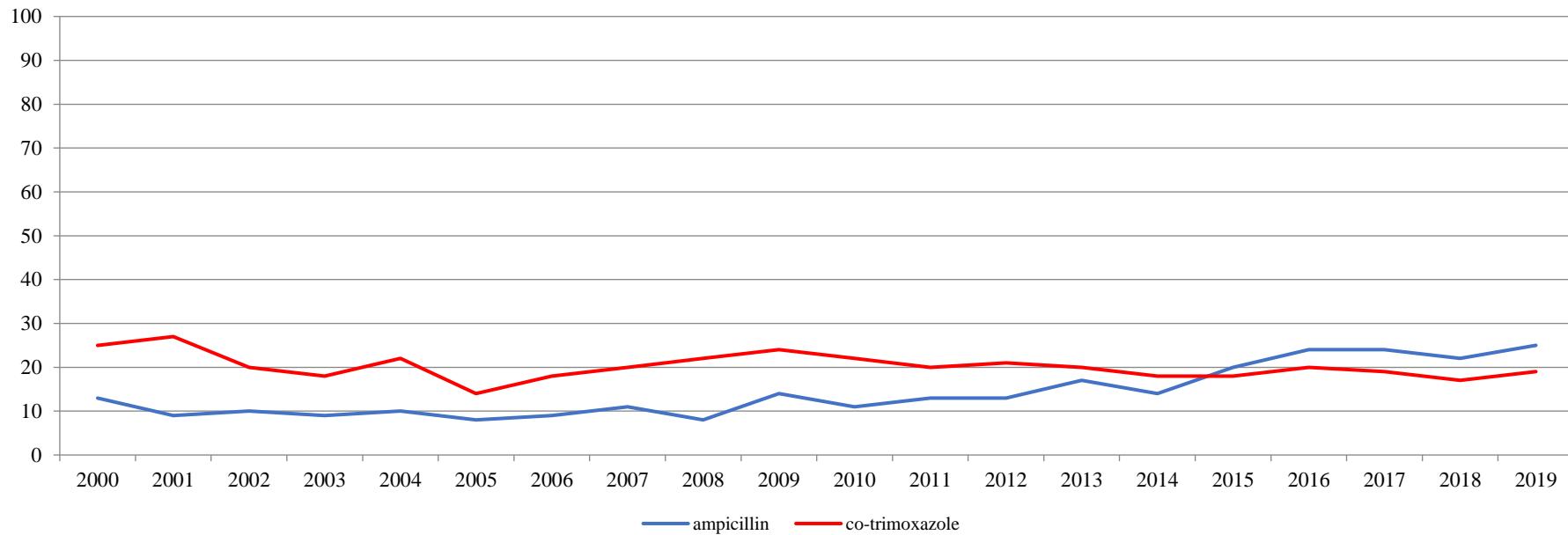
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspont lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Ampicillin</b>	1074	91 (0)	24 (0) - 100 (0)
<b>Gentamicin</b>	854	48 (0)	28 (0) - 100 (0)
<b>Vancomycin</b>	1074	32 (0)	0 (0) - 84 (0)
<b>Norfloxacin</b>	845	85 (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. - 2019.

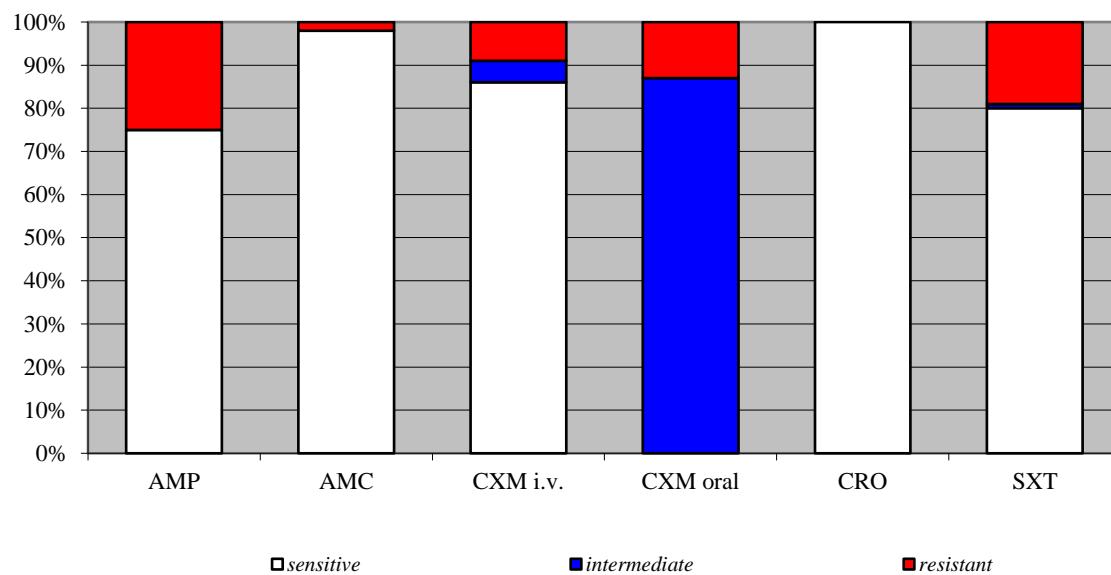


## *Haemophilus influenzae*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,  
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

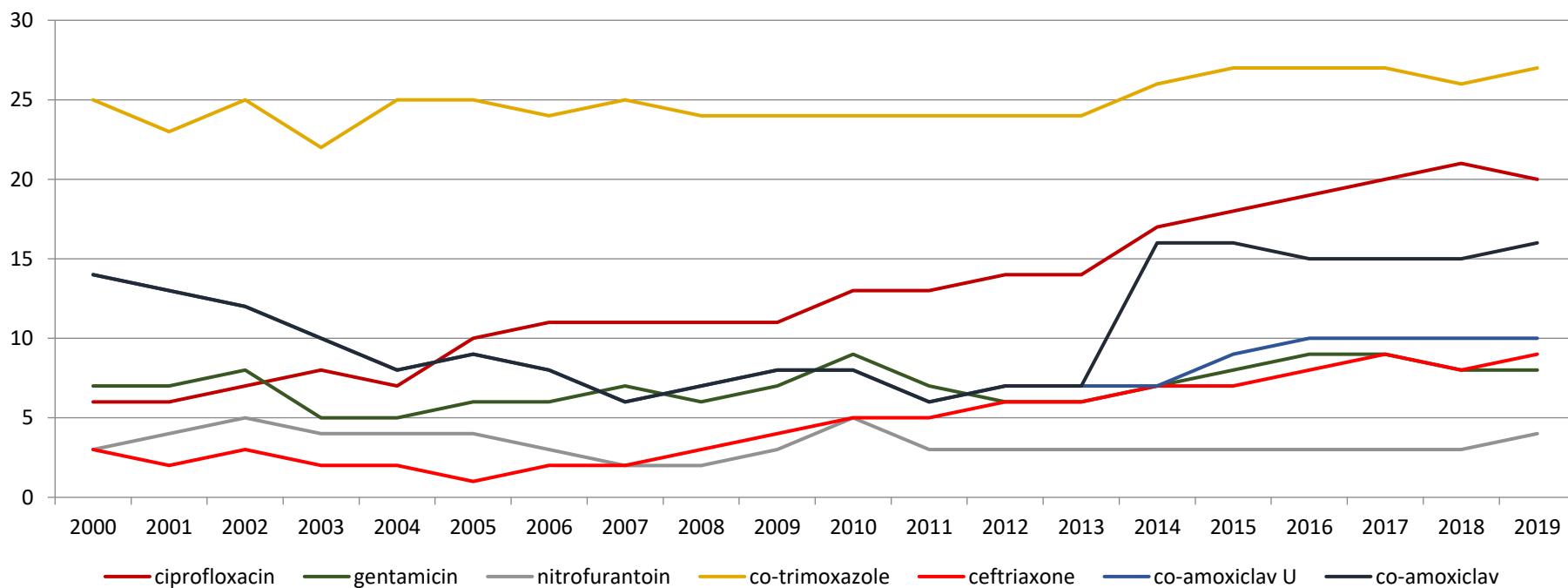
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Ampicillin</b>	1 305	25 (0)	0 (0) - 78 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid</b>	1 305	2 (0)	0 (0) - 12 (0)
<b>Cefuroxime i.v.</b>	1 302	9 (5)	0 (0) - 37 (21)
<b>Cefuroxime oral</b>	1 302	13 (87)	0 (100) - 58 (42)
<b>Ceftriaxone</b>	1 223	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
<b>Co-trimoxazole</b>	1 302	18 (1)	6 (0) - 39 (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. - 2019.



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

## *Escherichia coli*

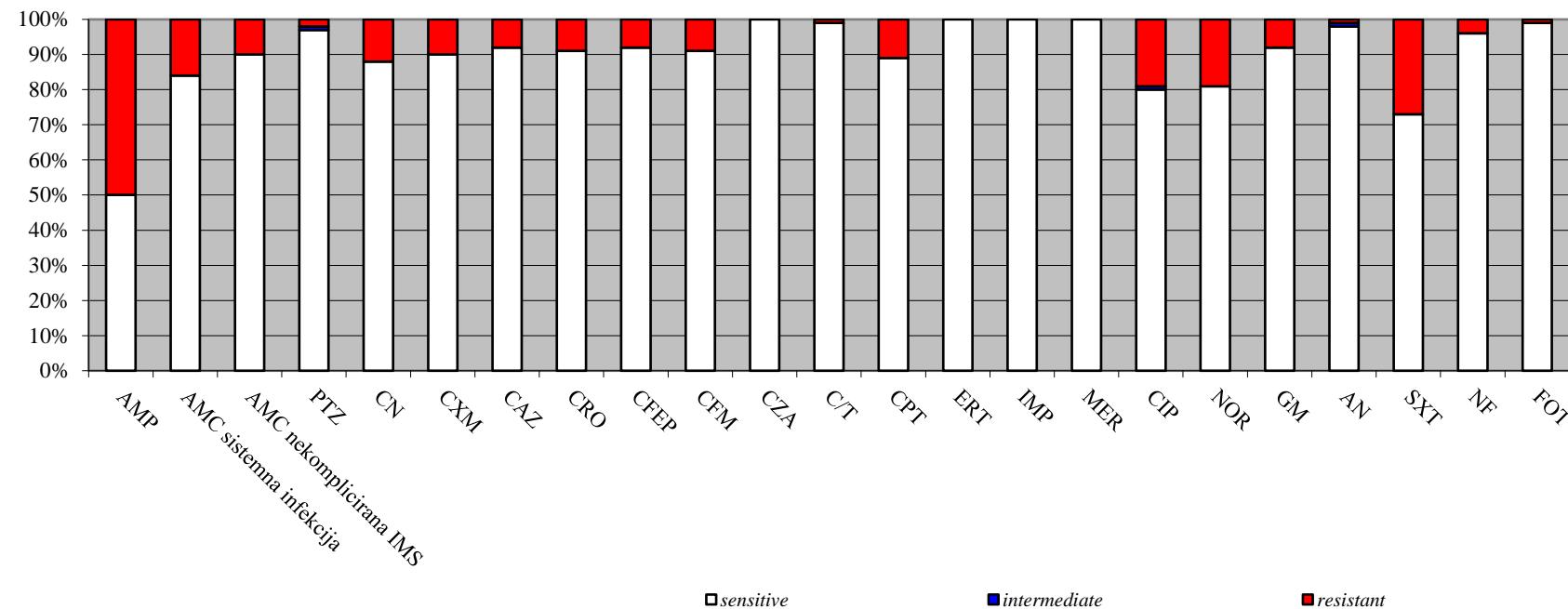
rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,*  
*summary results for the isolates from 38 centers in Croatia*

ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Ampicillin</b>	20 284	50 (0)	40 (0) - 66 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid sistemna infekcija</b>	20 023	16 (0)	3 (0) - 38 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid nekomplicirana IMS</b>	20 012	10 (0)	2 (0) - 20 (0)
<b>Piperacillin + tazobactam</b>	19 389	2 (1)	0 (0) - 8 (6)
<b>Cephalexin</b>	20 220	12 (0)	6 (0) - 24 (0)
<b>Cefuroxime</b>	20 259	10 (0)	6 (0) - 23 (0)
<b>Ceftazidime</b>	20 249	8 (0)	3 (0) - 18 (2)
<b>Ceftriaxone</b>	20 245	9 (0)	3 (0) - 20 (0)
<b>Cefepime</b>	19 389	8 (0)	0 (0) - 19 (1)
<b>Cefixime</b>	20 125	9 (0)	3 (0) - 19 (0)
<b>Ceftazidime + avibactam</b>	18 659	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
<b>Ceftolozane + tazobactam</b>	18 192	1 (0)	0 (0) - 9 (0)
<b>Ceftaroline</b>	18 331	11 (0)	0 (0) - 26 (0)
<b>Ertapenem</b>	18 843	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
<b>Imipenem</b>	19 371	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
<b>Meropenem</b>	19 372	0 (0)	0 (0) - 2 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	19 453	19 (1)	7 (3) - 38 (0)
<b>Norfloxacin</b>	20 149	19 (0)	7 (3) - 38 (0)
<b>Gentamicin</b>	20 258	8 (0)	2 (0) - 18 (0)
<b>Amikacin</b>	20 183	1 (1)	0 (0) - 5 (0)
<b>Co-trimoxazole</b>	20 200	27 (0)	13 (0) - 38 (0)
<b>Nitrofurantoin</b>	20 092	3 (0)	0 (0) - 27 (0)
<b>Fosfomycin</b>	19 675	1 (0)	0 (0) - 4 (0)
<b>Nitroxolin</b>	18 164	1 (0)	0 (0) - 5 (5)

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

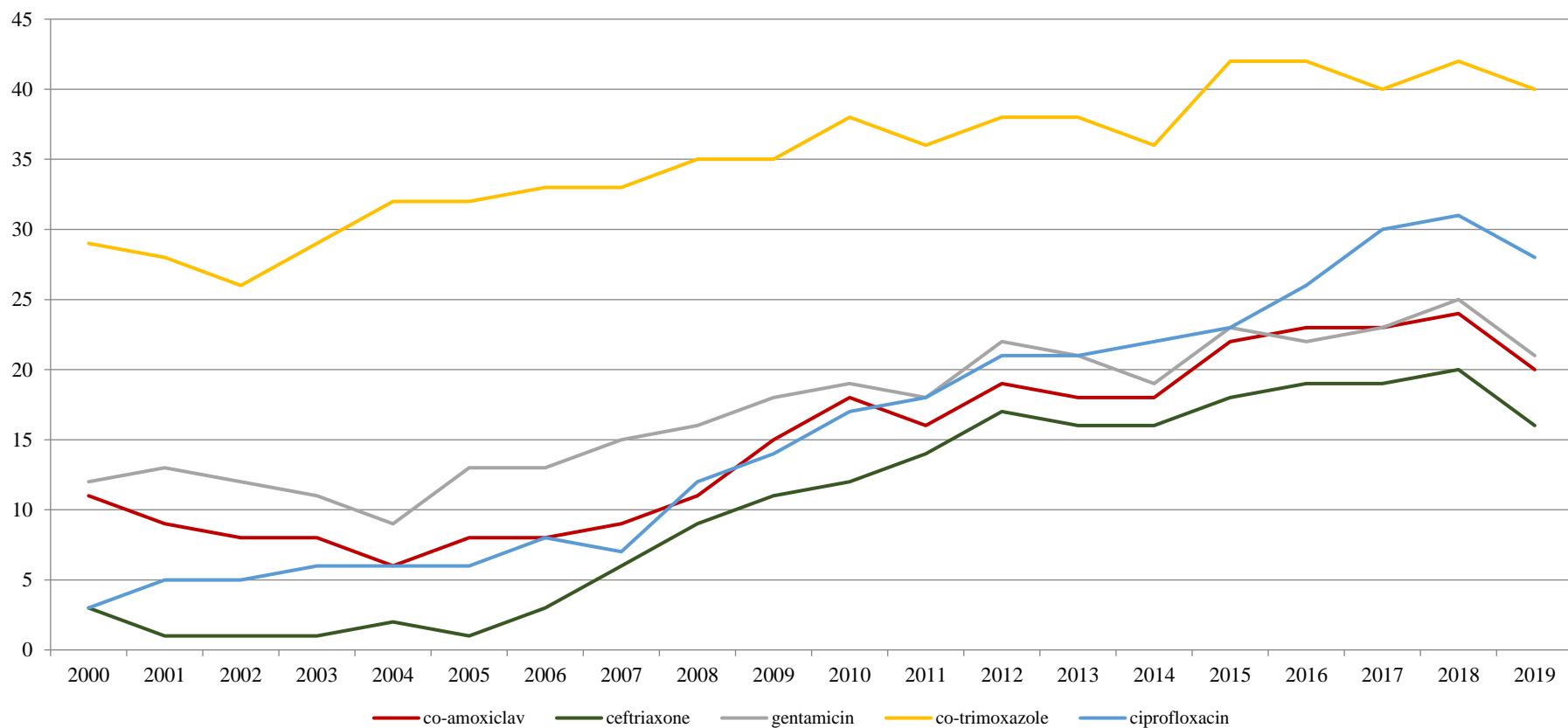
## *Escherichia coli*

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. – 31.12.2019.



## *Proteus mirabilis*

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. – 2019.



## ***Proteus mirabilis***

**rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /**

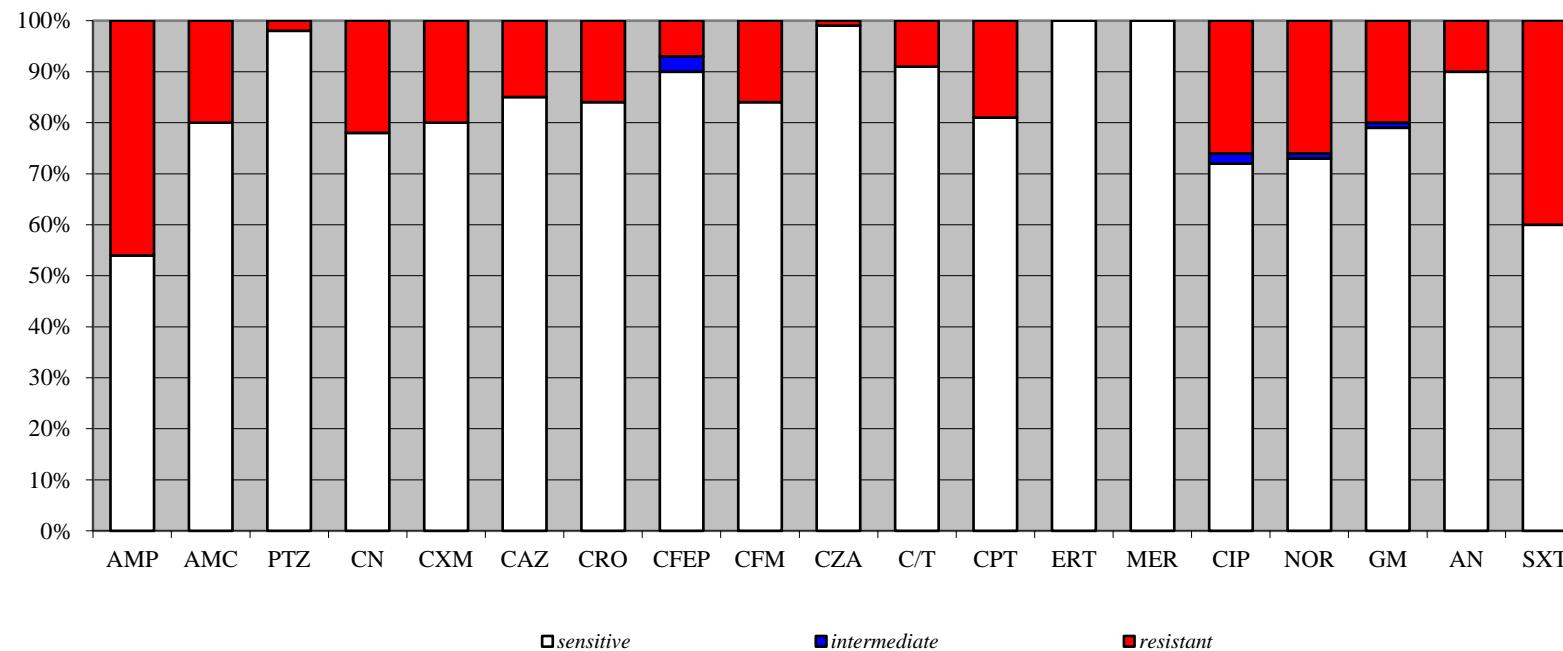
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,  
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia*

ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
<b>Ampicillin</b>	4 053	46 (0)	30 (0) - 75 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid</b>	4 053	20 (0)	2 (0) - 58 (0)
<b>Piperacillin + tazobactam</b>	4 007	2 (0)	0 (0) - 14 (1)
<b>Cephalexin</b>	4 039	22 (0)	5 (0) - 60 (0)
<b>Cefuroxime</b>	4 049	20 (0)	4 (0) - 58 (0)
<b>Ceftazidime</b>	4 042	15 (0)	1 (0) - 52 (0)
<b>Ceftriaxone</b>	4 041	16 (0)	2 (0) - 55 (1)
<b>Cefepime</b>	4 007	7 (3)	0 (0) - 22 (5)
<b>Cefixime</b>	4 037	16 (0)	2 (0) - 58 (0)
<b>Ceftazidime + avibactam</b>	3 722	1 (0)	0 (0) - 6 (0)
<b>Ceftolozane + tazobactam</b>	3 417	9 (0)	0 (0) - 34 (0)
<b>Ceftaroline</b>	3 533	19 (0)	0 (0) - 61 (0)
<b>Ertapenem</b>	3 797	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
<b>Meropenem</b>	3 872	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	4 043	26 (2)	2 (0) - 67 (1)
<b>Norfloxacin</b>	4 040	26 (0)	0 (0) - 68 (1)
<b>Gentamicin</b>	4 052	20 (1)	8 (0) - 44 (0)
<b>Amikacin</b>	4 009	10 (0)	0 (0) - 39 (2)
<b>Co-trimoxazole</b>	4 038	40 (0)	23 (0) - 68 (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*

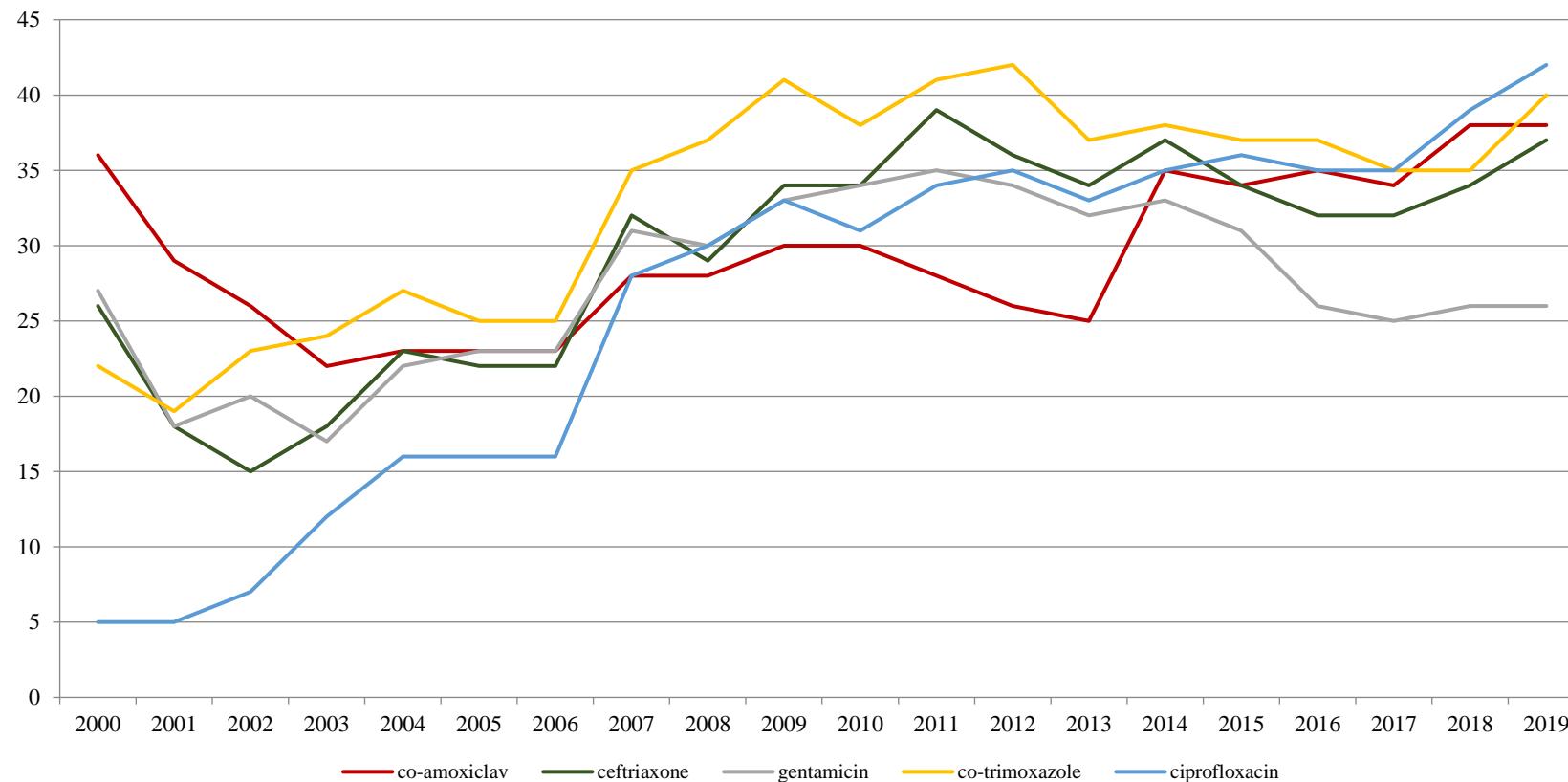
## *Proteus mirabilis*

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. – 31.12.2019.



## *Klebsiella pneumoniae*

neosjetljivost (R+I) na antibiotike u RH / non-susceptibility (R+I) to antibiotics in Croatia, 2000. - 2019.



## ***Klebsiella pneumoniae***

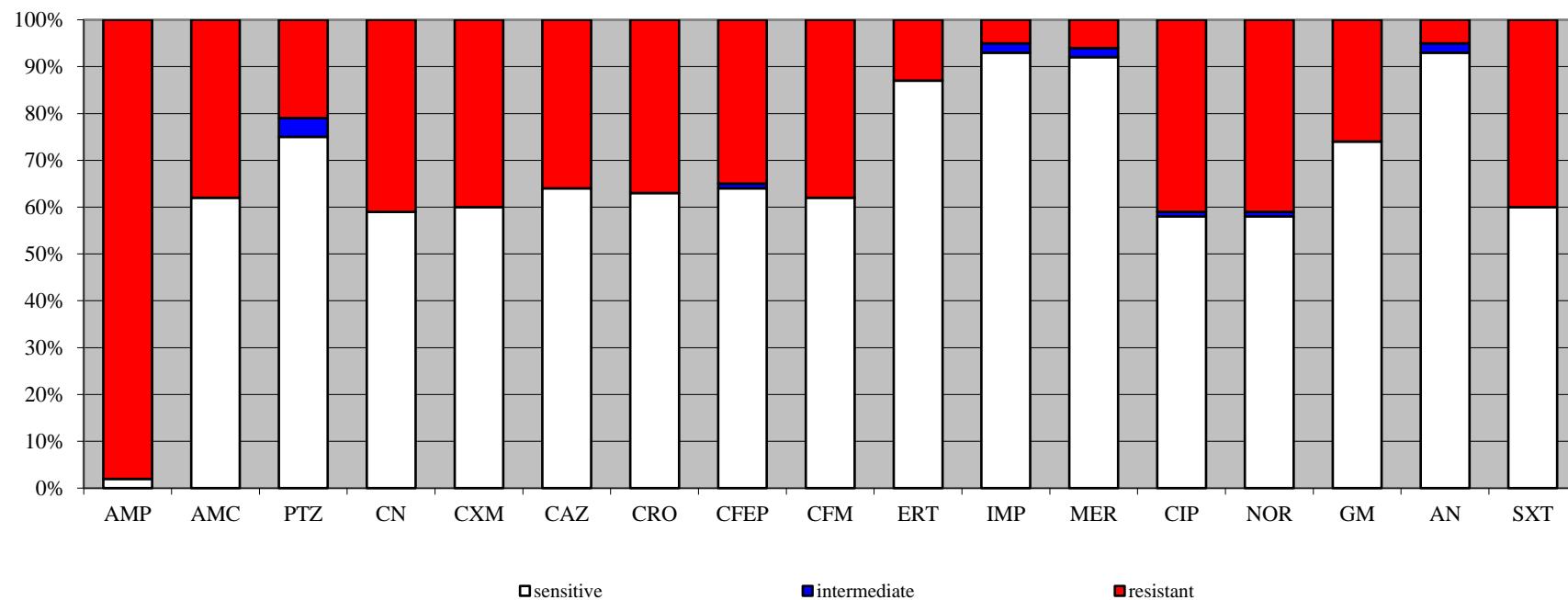
**rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,**  
**zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /**  
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,*  
*summary results for the isolates from 38 centers in Croatia*

<b>ANTIBIOTIK /</b> <b>ANTIBIOTIC</b>	<b>Broj izolata /</b> <b>No. of isolates</b>	<b>% rezistentnih</b> <b>(% intermedijarnih) izolata /</b> <b>% of resistant</b> <b>(% of intermediate) isolates</b>	<b>Raspon lokalnih</b> <b>rezultata* /</b> <b>Range of local</b> <b>results*</b>
<b>Ampicillin</b>	5 864	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid</b>	5 868	38 (0)	9 (0) - 69 (0)
<b>Piperacillin + tazobactam</b>	5 620	21 (4)	1 (0) - 52 (0)
<b>Cephalexin</b>	5 668	41 (0)	23 (0) - 66 (0)
<b>Cefuroxime</b>	5 846	40 (0)	14 (0) - 67 (0)
<b>Ceftazidime</b>	5 865	36 (0)	6 (0) - 64 (0)
<b>Ceftriaxone</b>	5 860	37 (0)	10 (0) - 67 (0)
<b>Cefepime</b>	5 640	35 (1)	1 (0) - 63 (1)
<b>Cefixime</b>	5 615	38 (0)	10 (0) - 66 (0)
<b>Ceftazidime + avibactam</b>	5 524	2 (0)	0 (0) - 12 (0)
<b>Ceftolozane + tazobactam</b>	5 117	20 (0)	0 (0) - 56 (0)
<b>Ceftaroline</b>	5 254	39 (0)	0 (0) - 68 (0)
<b>Ertapenem</b>	5 617	13 (0)	0 (0) - 43 (0)
<b>Imipenem</b>	5 620	5 (2)	0 (0) - 40 (0)
<b>Meropenem</b>	5 620	6 (2)	0 (0) - 33 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	5 645	41 (1)	16 (0) - 69 (0)
<b>Norfloxacin</b>	5 447	41 (1)	16 (0) - 73 (0)
<b>Gentamicin</b>	5 860	26 (0)	9 (0) - 53 (0)
<b>Amikacin</b>	5 835	5 (2)	0 (0) - 24(0)
<b>Co-trimoxazole</b>	5 684	40 (0)	20 (0) - 68 (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*

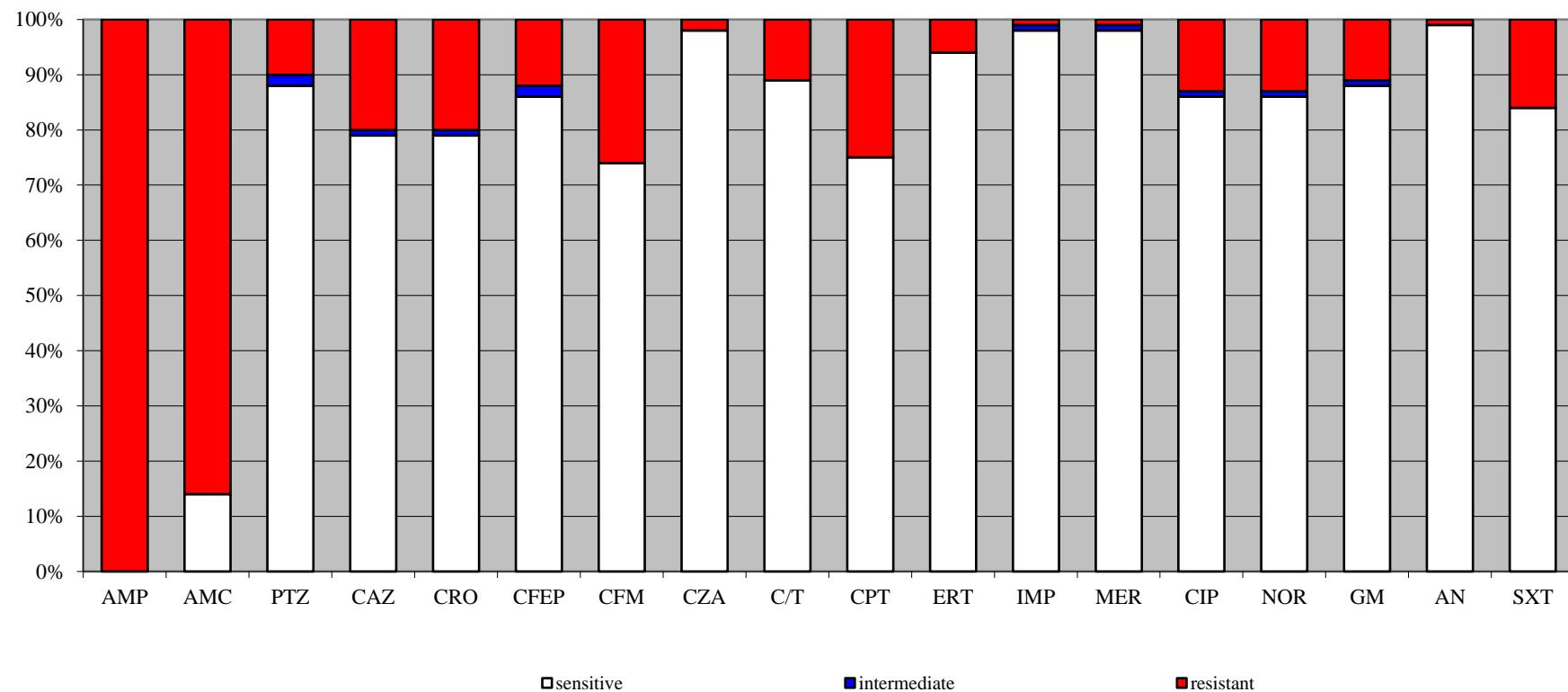
## *Klebsiella pneumoniae*

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. – 31.12.2019.



## ***Enterobacter spp., Klebsiella aerogenes, Serratia spp., Citrobacter spp.***

osjetljivost na antibiotike u RH / sensitivity to antibiotics in Croatia, 1.10. – 31.12.2019.



***Enterobacter spp., Klebsiella aerogenes, Serratia spp., Citrobacter spp.***

**rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /**

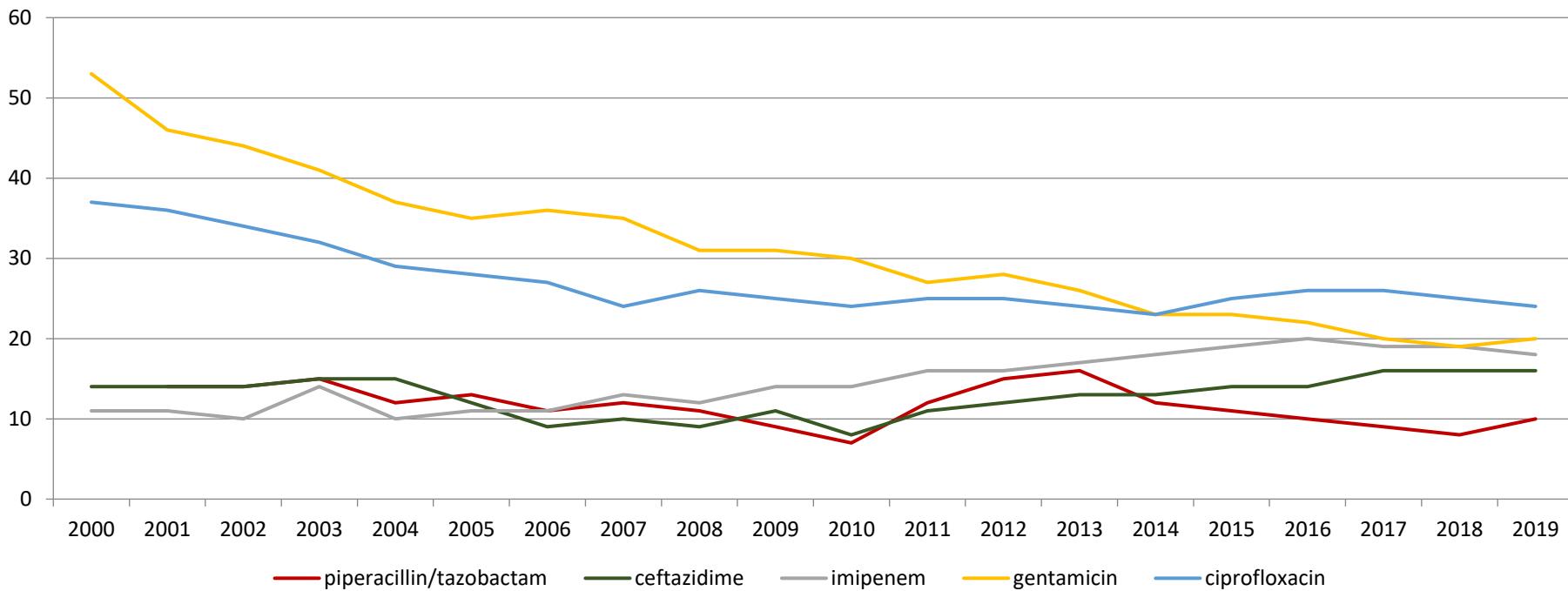
***antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,  
summary results for the isolates from 38 centers in Croatia***

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>
<b>Ampicillin</b>	3 475	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid</b>	3 474	86 (0)	28 (0) - 100 (0)
<b>Piperacillin + tazobactam</b>	3 472	10 (2)	0 (0) - 25 (0)
<b>Ceftazidime</b>	3 503	20 (1)	3 (0) - 37 (2)
<b>Ceftriaxone</b>	3 498	20 (1)	3 (0) - 35 (3)
<b>Cefepime</b>	3 473	12 (2)	0 (0) - 30 (1)
<b>Cefixime</b>	3 426	26 (0)	3 (0) - 49 (0)
<b>Ceftazidime + avibactam</b>	3 360	2 (0)	0 (0) - 13 (0)
<b>Ceftolozane + tazobactam</b>	2 999	11 (0)	0 (0) - 31 (0)
<b>Ceftaroline</b>	3 000	25 (0)	0 (0) - 51 (0)
<b>Ertapenem</b>	3 416	6 (0)	0 (0) - 26 (0)
<b>Imipenem</b>	3 470	1 (1)	0 (0) - 16 (0)
<b>Meropenem</b>	3 469	1 (1)	0 (0) - 13 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	3 506	13 (1)	3 (0) - 28 (1)
<b>Norfloxacin</b>	3 456	13 (1)	3 (0) - 29 (0)
<b>Gentamicin</b>	3 475	11 (1)	0 (0) - 21 (3)
<b>Amikacin</b>	3 438	1 (0)	0 (0) - 8 (3)
<b>Co-trimoxazole</b>	3 438	16 (0)	2 (0) - 30 (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. - 2019.

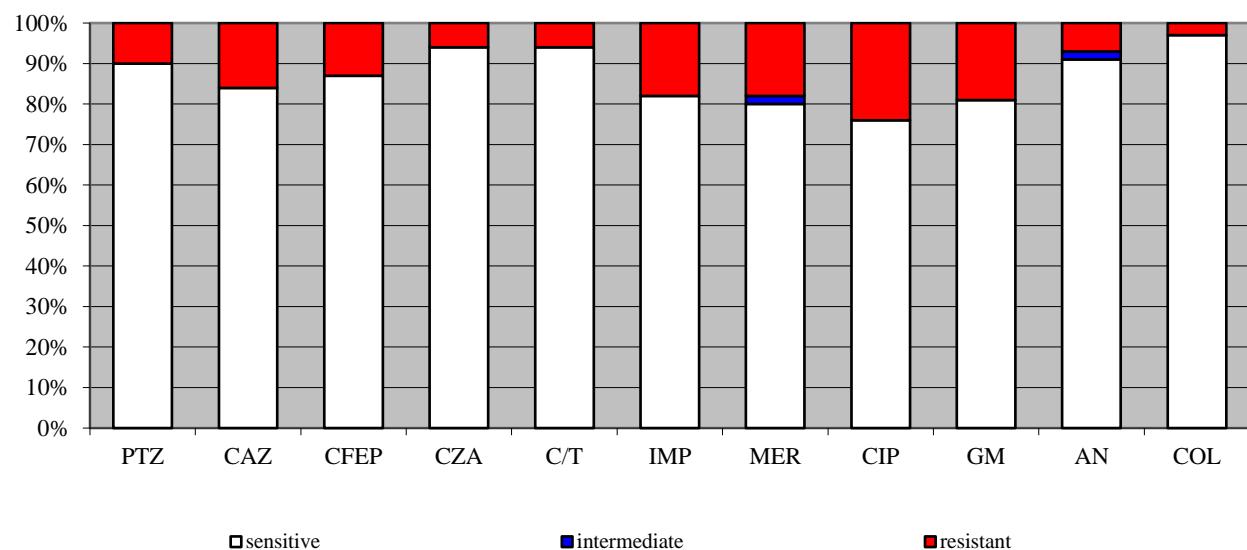


## *Pseudomonas aeruginosa*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
 antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,  
 summary results for the isolates from 38 centers in Croatia

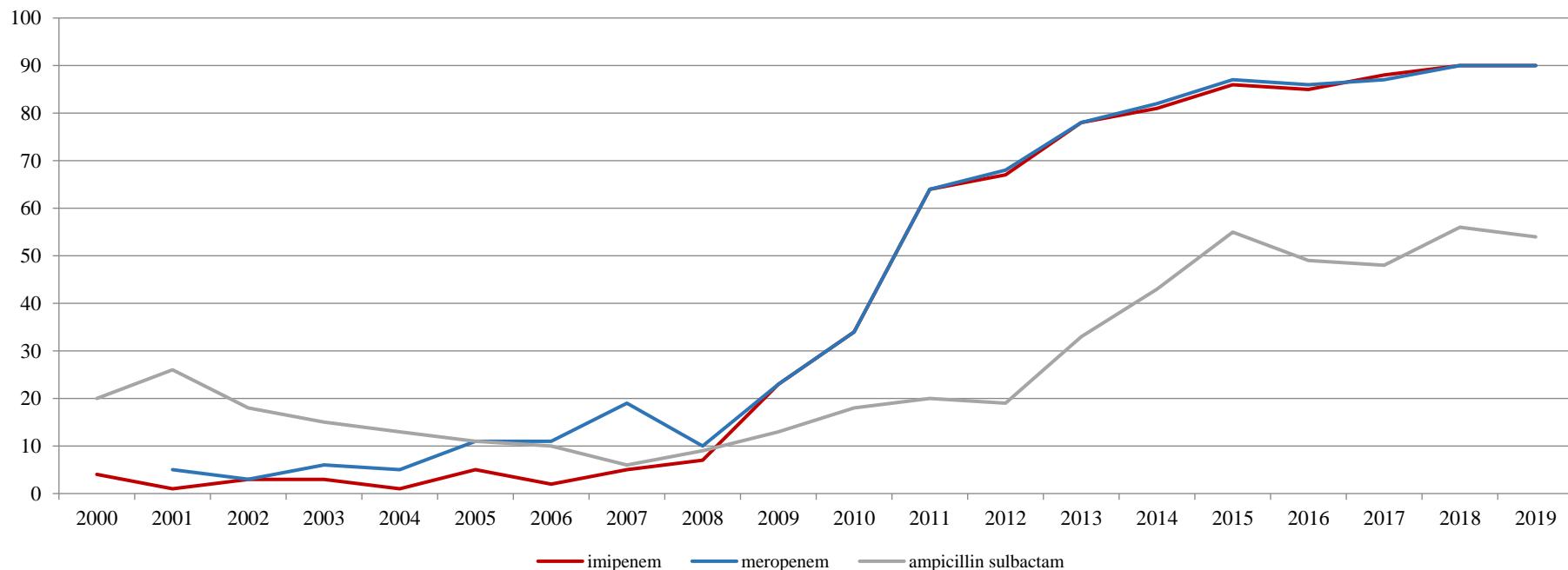
ANTIBIOTIK / ANTIBIOTIC	Broj izolata / No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata / % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* / Range of local results*
Piperacilin + tazobaktam	4 109	10 (0)	0 (0) - 75 (0)
Ceftazidim	4 106	16 (0)	0 (0) - 37 (0)
Cefepim	4 111	13 (0)	0 (0) - 36 (0)
Ceftazidime + avibactam	3 489	6 (0)	0 (0) - 17 (0)
Ceftolozane + tazobactam	3 363	6 (0)	0 (0) - 53 (0)
Imipenem	4 110	18 (0)	0 (0) - 53 (0)
Meropenem	4 109	18 (2)	0 (0) - 53 (2)
Ciprofloxacin	4 110	24 (0)	7 (0) - 52 (0)
Gentamicin	4 105	19 (0)	4 (0) - 48 (2)
Amikacin	4 108	7 (2)	0 (0) - 21 (3)
Colistin	751	3 (0)	0 (0) - 19 (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. - 2019.

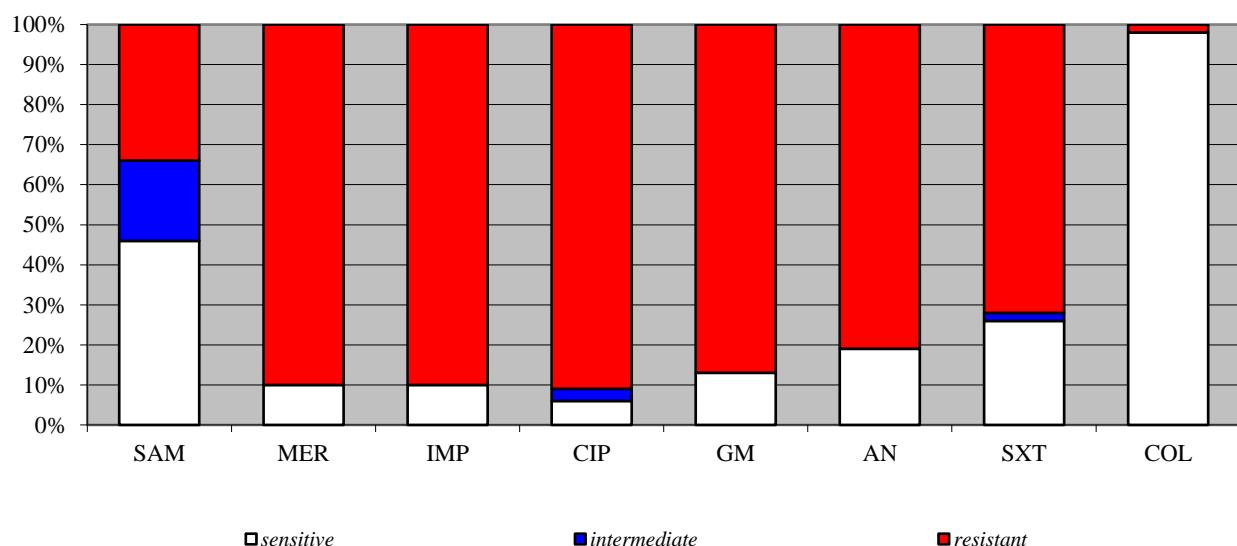


## *Acinetobacter baumannii*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
*antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2019,*  
*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*
<b>Ampicillin + sulbactam</b>	1 740	34 (20)	0 (29) - 87 (0)
<b>Meropenem</b>	1 749	90 (0)	44 (3) - 100 (0)
<b>Imipenem</b>	1 748	90 (0)	50 (0) - 100 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	1 749	91 (3)	74 (7) - 100 (0)
<b>Gentamicin</b>	1 747	87 (0)	50 (0) - 98 (0)
<b>Amikacin</b>	1 750	81 (0)	41 (0) - 100 (0)
<b>Co-trimaxazole</b>	1 619	72 (2)	40 (10) - 94 (0)
<b>Colistin</b>	1 446	2 (0)	0 (0) - 20 (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. 2019.,**

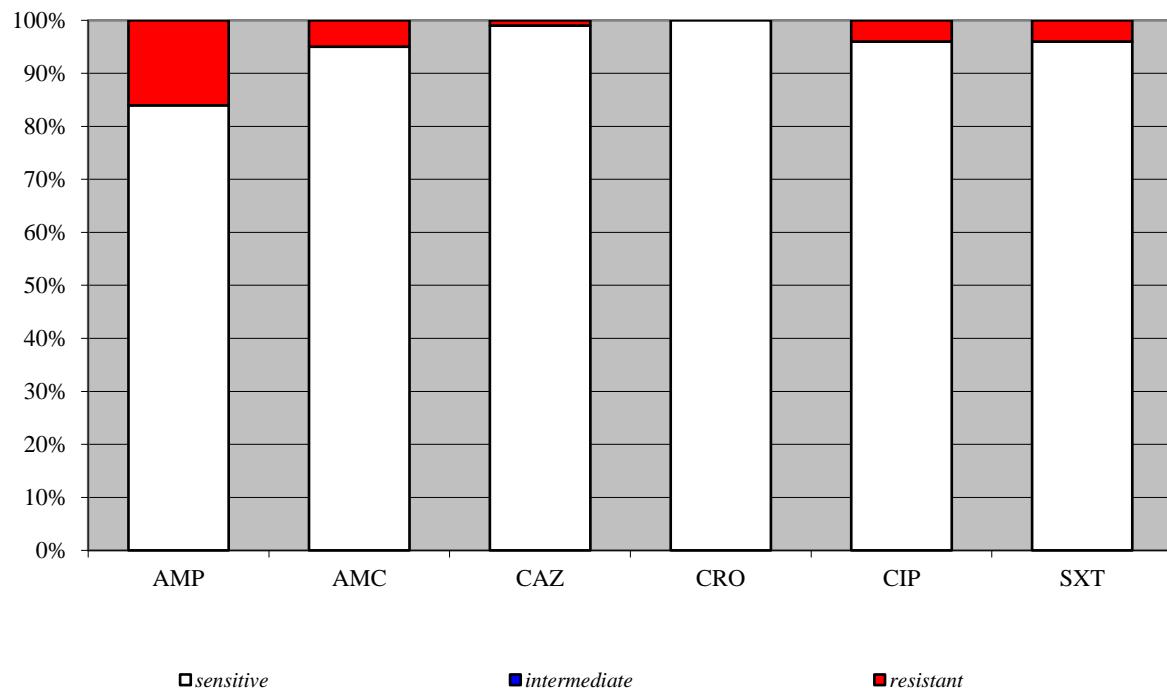
**zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /**

*antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2019,*

*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>
<b>Ampicillin</b>	2 031	16 (0)	0 (0) - 44 (0)
<b>Amoxicillin + clav. acid</b>	2 031	5 (0)	0 (0) - 21 (0)
<b>Ceftazidim</b>	2 029	1 (0)	0 (0) - 4 (3)
<b>Ceftriaxone</b>	2 030	0 (0)	0 (0) - 4 (0)
<b>Ciprofloxacin</b>	2 026	4 (0)	0 (0) - 13 (0)
<b>Co-trimoxazole</b>	2 031	4 (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*

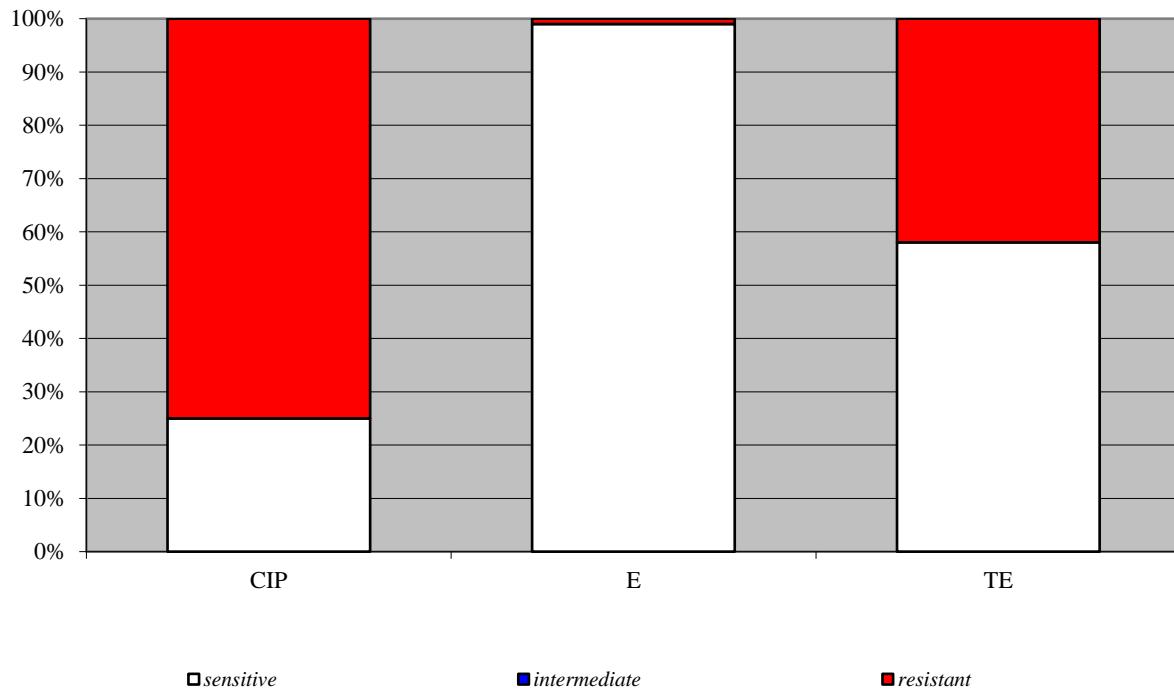


## *Campylobacter jejuni*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
*antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2019,*  
*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*
<b>Ciprofloxacin</b>	3 057	75 (0)	42 (0) - 92 (0)
<b>Erythromycin</b>	3 057	1 (0)	0 (0) - 3 (0)
<b>Tetracycline</b>	3 056	42 (0)	25 (0) - 84 (0)

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

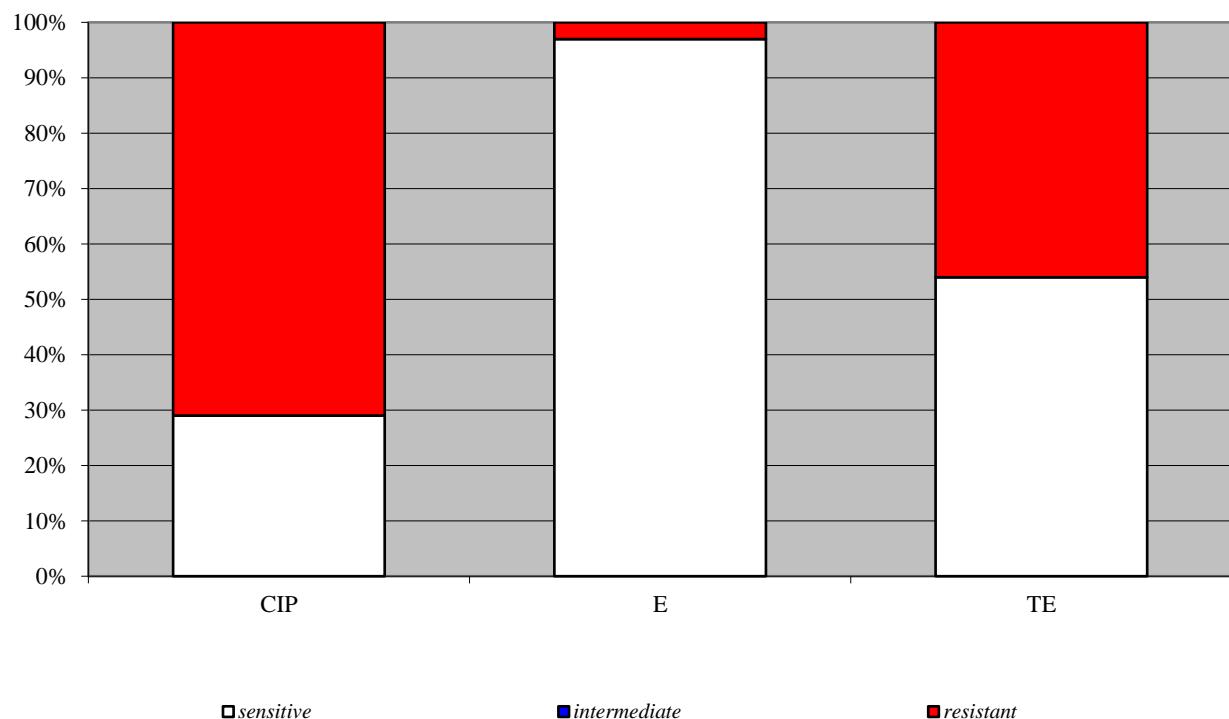


## *Campylobacter coli*

rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01. - 31.12. 2019.,  
 zbirni prikaz izolata iz 38 centara u RH /  
*antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2019,*  
*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*
<b>Ciprofloxacin</b>	619	71 (0)	47 (0) - 81 (0)
<b>Erythromycin</b>	619	3 (0)	0 (0) - 3 (0)
<b>Tetracycline</b>	622	46 (0)	29 (0) - 85 (0)

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



***Shigella spp.*** – rezistencija na antibiotike u RH / *antibiotic resistance in Croatia*, 01.01. – 31.12.2019.

<i>Shigella spp.</i>	AMP			AMC			CAZ			CRO			CIP			SXT		
	No	I %	R %															
<i>Shigella sonnei</i> *	25	0	<b>92</b>	25	0	<b>48</b>	25	0	<b>0</b>	25	0	<b>0</b>	25	0	<b>56</b>	25	0	<b>96</b>
<i>Shigella flexneri</i> *	4	0	<b>50</b>	4	0	<b>50</b>	4	0	<b>25</b>	4	0	<b>25</b>	4	0	<b>25</b>	4	0	<b>50</b>
<b>UKUPNO / TOTAL*</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>86</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>48</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>52</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>90</b>

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

## Anaerobne bakterije / *Anaerobes*

rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01. – 31.12.2019.

Anaerobne bakterije / Anaerobes	P			AMC			PTZ			ERT*			MTZ			CC		
	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %
Gram pozitivni anaerobi osim <i>C.difficile</i> / <i>Gram-positive anaerobes</i> <i>except</i> <i>C. difficile</i>	509	3	<b>16</b>	510	0	<b>8</b>	386	0	<b>9</b>	489	0	<b>1</b>	502	0	<b>57</b>	494	0	<b>21</b>
Gram negativni anaerobi / <i>Gram-negative</i> <i>anaerobes</i>	532	0	<b>69</b>	529	3	<b>7</b>	402	2	<b>2</b>	503	0	<b>3</b>	528	0	<b>11</b>	520	0	<b>32</b>
<b>UKUPNO / TOTAL</b>	1041	1	<b>43</b>	1039	1	<b>8</b>	788	1	<b>6</b>	992	0	<b>2</b>	1030	0	<b>33</b>	1014	0	<b>27</b>

\*KA ZZJZ rezistenciju na karbapeneme testirali preko imipenema / KA ZZJZ carbapenem resistance tested with imipenem

## **POGLAVLJE / CHAPTER 2.**

---

# **OSJETLJIVOST *M. TUBERCULOSIS* U HRVATSKOJ U 2019. GODINI *SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS* *IN CROATIA, 2019***

**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 Žmak

Dr. sc. Mihaela Obrovac

e-mail: [ljiljana.zmak@hzjz.hr](mailto:ljiljana.zmak@hzjz.hr)

Tel.: 01/48 63 360

**Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj u 2019. godini**

Podaci Registra za tuberkulozu Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo ukazuju na stagnaciju broja oboljelih od tuberkuloze (TBC). U 2019. godini prijavljena su 303 novooboljela, što daje stopu učestalosti od 7,5/100.000, dok je u 2018. godini stopa učestalosti iznosila 9,1/100.000 stanovnika. Razlike u pobolu po županijama su u rasponu od 4,1 do 15,8 na 100.000 stanovnika.

Za analizu podataka o bakteriološkoj dijagnostici TBC u Hrvatskoj u 2019. godini koristio se „Upitnik o radu TBC laboratorija u 2019. godini“. Mreža TBC laboratorija je ostala nepromijenjena (15 laboratorija). Ukupno je pregledano 36.740 kliničkih uzoraka na TBC, što predstavlja porast od 5,3% u odnosu na broj uzoraka iz 2018. godine. Iako je preporučeni minimalni godišnji broj uzoraka za obradu na mikobakterije 2000, čak šest laboratorija u 2019. obradilo je manje od 1000 uzoraka, a dodatnih četiri manje od 2000. Nadalje, svi laboratoriji iz naše mreže još uvijek ne koriste tekuće podloge za sve uzorke nego samo za paucibacilarne ili izvanplućne uzorke. U 3,5% uzoraka kultivacijom su otkrivene mikobakterije, a raspon pozitivnih kultura među laboratorijima se kretao od 0,1 do 13,4%. Ukupno je izolirano 1.751 sojeva mikobakterija (Tablica 1).

Tijekom 2019. godine genotipizirano je 299 izolata *M. tuberculosis* iz cijele Hrvatske. U skladu s očekivanim, *M. tuberculosis* je najčešće izoliran iz plućnih uzoraka, a među 21 (7,0%) izvanplućnih bakteriološki dokazanih slučajeva, najčešća je bila limfoglandularna TBC (N=6), TBC pleure (N=5) i središnjeg živčanog sustava (N=4). Tijekom 2019. godine iz humanih kliničkih materijala izoliran je kod jednog bolesnika *M. bovis*, a zabilježena je i jedan izolat *M. bovis* – BCG soja.

Međutim, iako je *M. tuberculosis* i dalje dominantna mikobakterija s 1.281 (73,2%) izolata, udio netuberkulznih mikobakterija (NTM) nešto je veći nego prethodnim godinama te iznosi 26,5% (Tablica 1). Nastavlja se trend visokog broja izolata NTM i broja mogućih bolesnika s mikobakteriozom, osobito uzrokovanim spororastućim 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 2019. godini je otkriveno 87 osoba sa zadovoljenim mikrobiološkim kriterijima za dijagnozu mikobakterioze (dva i više izolata). Kod 40 bolesnika izoliran je *M. xenopi*, a slijede ga *M. avium* koji je izoliran kod 12 bolesnika, *M. fortuitum* kod 10, te *M. intracellulare* kod osam bolesnika.

U 2019. godini od uvjetno patogenih spororastućih mikobakterija najviše je izoliran *M. xenopi* (112 izolata), *M. avium* (66 izolata), te *M. intracellulare* (38 izolata). Od brzorastućih mikobakterije najveći broj izolata odnosio se na *M. fortuitum* (42 izolata), a slijede ga *M. cheloneae* sa 20 izolata i *M. abscessus* sa 18 izolata. *M. gordonaiae* kao saprofitna mikobakterija je identificiran u 20,7% 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 1.215 testiranih sojeva *M. tuberculosis* samo je 55 (4,5%) bilo rezistentno na pojedini antituberkulotik, a otkriveni su kod 15 bolesnika s rezistentnom TBC (Tablica 3). Među bolesnicima s rezistentnim oblikom TBC, njih 11 (73,2%) je imalo monorezistentni oblik. Kod četiri bolesnika otkrivena je TBC rezistentna na dva ili više antituberkulotika iz prve linije, od kojih je jedan izolat multirezistentan, a jedan prošireno rezistentan.

## Mycobacteria isolated in Croatia in 2019

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 2019 there were 303 new TB patients giving an incidence of 7.5/100.000 inhabitants, while in the previous year there were 372 new cases (incidence 9.1/100.000). The difference in morbidity between different counties was 4.1-15.8/100.000 inhabitants.

To analyze data on TB bacteriological diagnostics, the “Questionnaire on the work of TB laboratories in 2019” was used. A total of 36.740 clinical samples were analyzed for tuberculosis, which is 5.3% more than in 2018. 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 paucibacillary or extrapulmonary samples. In 3.5% of samples, cultivation detected mycobacteria and the range of positivity of cultivation in different laboratories was from 0.1 to 13.4%. A total of 1,751 mycobacterial isolates were cultivated (Table 1.)

During 2019, a total of 299 *M. tuberculosis* isolates were genotyped. As expected, *M. tuberculosis* was most frequently isolated from pulmonary samples. Among bacteriologically confirmed extrapulmonary TB (N=21; 7.0%), the most frequent forms were lymphoglandular TB (N=6), pleural TB (N=5) and CNS TB (N=4). There were four *M. bovis* strains (one patient) isolated from human clinical samples, together with one *M. bovis* - BCG strain.

Although *M. tuberculosis* remained the predominant mycobacterium with 1,281 (73.2%) isolates, the number of nontuberculous mycobacteria (NTM) is still high, accounting for 26.5% of all isolates in 2019 (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 2019, a total of 87 cases that fulfilled the microbiological criteria for mycobacteriosis (two or more isolates) were documented. In 40 patients, *M. xenopi* was isolated, *M. avium* was isolated in 12, *M. fortuitum* in 10 patients, while *M. intracellulare* was isolated in eight patients. *M. gordonae*, a saprophytic mycobacterium, was identified in 20.7% 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. xenopi* (N=112), *M. avium* (N=66), and *M. intracellulare* (N=38), while in the rapidly growing group the most commonly isolated species were *M. fortuitum* (N=42), *M. chelonae* (N=20) and *M. abscessus* (N=18) (Table 2).

The number of resistant *M. tuberculosis* strains and, by extension, number of resistant TB cases has demonstrated a continuous favorable trend. Of the 1.215 tested *M. tuberculosis* strains, only 55 (4.5%) were resistant to the first line antituberculosis, isolated in 15 patients with resistant TB (Table 3). Among patients with resistant TB, 11 patients (73.2%) were infected with monoresistant strains. In four patients, *M. tuberculosis* isolates were resistant to two or more first-line antituberculosis, of which one strain was multidrug-resistant and one extensively resistant.

**Tablica /Table 1.**  
**Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj, 2009. – 2019. /**  
*Mycobacteria strains isolated in Croatia, 2009-2019*

Godina	Ukupno mikobakterija	<i>M. tuberculosis</i>		<i>M. bovis</i>		Netuberkulozne mikobakterije	
		Broj	%	<i>M. bovis</i>	BCG soj	Broj	%
<b>2009.</b>	3197	2763	86,4	-	-	434	13,6
<b>2010.</b>	2712	2283	84,2	-	1	429	15,8
<b>2011.</b>	2351	2000	85,0	-	4	347	14,8
<b>2012.</b>	2108	1807	85,7	1	6	294	14,0
<b>2013.</b>	2153	1748	81,2	-	1	402	18,8
<b>2014.</b>	1969	1541	78,3	-	1	423	21,5
<b>2015.</b>	1880	1505	80,1	-	6	375	19,9
<b>2016.</b>	2021	1587	78,5	-	5	428	21,2
<b>2017.</b>	1596	1246	78,1	-	4	350	21,9
<b>2018.</b>	1689	1387	82,1	-	1	302	17,9
<b>2019.</b>	1751	1281	73,2	4	1	464	26,5

**Tablica / Table 2.****Netuberkulozne mikobakterije (NTM) izolirane u Hrvatskoj u 2019. /****Nontuberculous mycobacteria (NTM) isolated in Croatia in 2019**

	<b>Vrsta</b>	<b>Broj</b>	<b>%</b>
<b>Uvjetno patogene mikobakterije</b>	<i>M. xenopi</i>	112	24,1
	<i>M. avium</i>	66	14,2
	<i>M. intracellulare</i>	38	8,2
	<i>M. chimaera</i>	6	1,3
	<i>M. kansasii</i>	4	0,9
	<i>M. interjectum</i>	2	0,4
	<i>M. lentiflavum</i>	2	0,4
	<i>M. intermedium</i>	1	0,2
	<i>M. scrofulaceum</i>	1	0,2
	<i>M. fortuitum</i>	42	9,1
	<i>M. chelonae</i>	20	4,3
	<i>M. abscessus</i>	18	3,9
	<i>M. szulgai</i>	16	3,4
	<i>M. mucogenicum</i>	11	2,4
<b>Saprofitne mikobakterije</b>	<i>M. celatum</i>	1	0,2
	<i>M. iranicum</i>	1	0,2
	<i>M. elefantis</i>	1	0,2
<b>Ukupno</b>		<b>464</b>	<b>100</b>

**Tablica / Table 3.**

**Bolesnici s rezistentnom tuberkulozom u Hrvatskoj, 2019. /**  
*Resistant tuberculosis in Croatia, 2019*

	<b>Broj /</b> <i>Number</i>	<b>%</b>
<b>Ukupno bolesnika /</b> <i>Patients total</i>	<b>15</b>	<b>100</b>
<b>Monorezistencija /</b> <i>Monoresistance</i>		
<b>S</b>	3	20,0
<b>H</b>	5	33,3
<b>Z</b>	3	20,0
<b>Polirezistencija /</b> <i>Polyresistance</i>		
<b>HS</b>	2	13,3
<b>Multirezistencija /</b> <i>Multiresistance</i>		
<b>HRSZ</b>	1	6,7
<b>Proširena rezistencija /</b> <i>Extensive resistance</i>		
<b>HRSEZ, Km, Mox</b>	1	6,7

**Legenda - Key:**

R - rifampicin    S – streptomycin    H – izoniazid    Z - pirazinamid    E - etambutol  
Km - kanamicin    Mox – moksifloksacin

## **POGLAVLJE / CHAPTER 3.**

---

# **OSJETLJIVOST GONOKOKA U HRVATSKOJ U 2019. GODINI**

*SENSITIVITY OF GONOCOCCI IN CROATIA IN 2019*

**Blaženka Hunjak  
Tatjana Unukić  
Selma Bošnjak  
Ana Marija Škoda**

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 Unukić, prvostupnik medicinsko laboratorijske dijagnostike  
Ana Marija Škoda, dr.med.

### **Antimikrobna rezistencija u gonokoka izoliranih Hrvatskoj u 2019. godini**

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

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 ždrijela i rektuma, te za slučajevе kada pacijenti sami uzimaju uzorke (urin u muškaraca i vaginalni obrisci u žena). Nadalje, molekularni amplifikacijski testovi omogućuju istovremenu detekciju nekoliko patogena, međutim, ne omogućavaju praćenje osjetljivosti izolata na antibiotike.

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 – PCR*), uz pomoć opa gena, koji kodiraju proteine s fiziološkim funkcijama, te su pogodni kao ciljne sekвенце 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* (kodirajući transferin-vezajući 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 učinkoviti 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. Jedan od specifičnih ciljeva nadzora SPI u Europi je otkrivanje i praćenje učestalosti gonokoka i osjetljivosti na antibiotike, povezano s epidemiološkim obilježjima, kako bi se pridonijelo učinkovitim kliničkim smjernicama 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). Unatoč posebnim uvjetima ove godine, zbog epidemije korona virusom, program se i dalje provodi.

Od početka uključivanja RH u Euro-GASP (krajem 2014.) pokušava se u javnosti propagirati važnost praćenja učetalosti NG, a od 2015, uključeno je praćenje AMR NG u godišnje izviješće o rezistenciji u Publikaciju Odbora za praćenje antimikrobne rezistencije u RH. Izolati NG iz svih laboratorijskih koji sudjeluju u praćenju, šalju se na Odjel za bakteriologiju Službe za mikrobiologiju HZJZ-a u okviru koje djeluje Hrvatski Nacionalni Referentni Laboratoriji 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 – PCR (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 zadrže vijabilnost, proslijedu 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, 2018. godine - 12, a 2019. godine 9 izolata. Ove godine ponovo su poslani 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. Međutim, zbog korona pandemije, rezultati još nisu dobiveni na uvid, kako bismo mogli ustanoviti jesu li izolati u RH sličnog profila osjetljivosti kao i u većini ostalih zemalja u EU.

U HZJZ i dalje dolaze viabilni izolati NG ili podaci o osjetljivosti na NG (obzirom na zahtjevni transport i osjetljivost izolata) iz mikrobioloških laboratorijskih 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, u 2018. godini za 46, a u 2019. godini 73 izolata. U Tablici 1. navedene su vrijednosti gradjenata koje pokazuje rezultate testiranja metodom E-testa.

U 2019. god. testirano je 73 sojeva, što je u odnosu na 2018. porast ukupnog broja za 27. Rezultati osjetljivosti su kako slijedi:

- na penicilin je bilo 38,6% osjetljivih, 46,3% umjereni osjetljivi, i 14,9% rezistentnih izolata; u usporedbi s 2018., kada je bilo manje rezistentnih (9,1%), ali više umjereni rezistentnih izolata (52,3%),
- na ceftriakson nije niti kod jednog izolata ustanovljena rezistencija, kao niti u 2018. god., za razliku od podataka za 2017. kada je u samo jednog izolata ustanovljena rezistencija,
- na cefixim je u samo jednog (1.5%) % izolata ustanovljena rezistencija, što je manje u odnosu na 2018. god. (5,3%) ili 2017. kada je bilo 6,9% rezistentnih izolata
- na ciprofloksacin je bilo 66,7% rezistentnih izolata, što je porast u odnosu na 2018. , kada je bilo 58,7% ili 2017. kada je bilo 42,4% rezistentna izolata

Obzirom da se azitromicin po smjernicama koristi u vijek zajedno s drugim učinkovitim sredstvom, a prilikom ispitivanja stečenog mehanizma rezistencije, ECOFF je 1 mg/L (EUCAST 2020.), za 2019. godinu nisu interpretirani rezultati testiranja osjetljivosti za azitromicin, iako su testiranja provedena, te je bilježena vrijednost MIK-a. (Tablica 1.).

U odnosu na preporuke testiranja osjetljivosti za prethodnu godinu, može se kazati da za gentamicin i dalje nema gradijenta 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 uvihek u kombinaciji s još jednim antibiotikom. Spektinomicin u RH i dalje nije dostupan, ali postoji mogućnost da se u budućnosti uvede, te je potrebno

provjeravati njegovu djelotvornost. U 2019. g. na spektinomicin u HZJZ je testirano 20 sojeva, a rezistencija nije ustanovljena niti kod jednog izolata.

Promatrajući 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, u RH, bilježi se rast rezistencije na ciprofloxacin i penicillin.

Preporučuje se i dalje da se izolati šalju na daljnju provjeru i sekpcioniranje cijelog genoma (uključujući određivanje NG-MAST ST i genogroupa, MLST ST i determinante genetske rezistencije) u Reference Laboratory Hub (London / Örebro), kako bi se točno mogao pratiti razvoj AMR i predvidjeti učinkovitost pojedinih antibiotika.

## **Antimicrobial resistance in gonococci isolated in Croatia in 2019**

According to epidemiological data, gonorrhea 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 gonorrhea 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 proteininporin 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 gonorrhea 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. Despite special conditions this year, due to the corona virus pandemic, the program is still being implemented.

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, 2016. 11; In 2017 - nine, in 2018 - 12, and in 2019., 9 isolates. This year, NG isolates were again sent to the National Reference Laboratory for *Neisseria meningitidis* and Sexually Transmitted Infections, Department of Laboratory Medicine, Clinical Microbiology, Örebro University Hospital, Sweden, for sequencing. However, due to the corona virus pandemic, the results have not yet been made available, so that we can not determine whether the isolates in the Republic of Croatia have a similar sensitivity profile as in most other EU countries.

Viable isolates of NG or data on susceptibility to NG (with regard to demanding transport and susceptibility of isolates) from microbiological laboratories in the Republic of Croatia that participate in monitoring resistance continue to come to the CNIPH. The increase in the number of obtained isolates is monitored, so that in 2015 data were received by 15, in 2016 by 35, in 2017 by 36, in 2018 by 46, and in 2019 by 73 isolates. Table 1 lists the gradient values that show the test results by the E-test method.

In 2019., 73 strains were tested, which is an increase in the total number by 27 compared to 2018. The susceptibility results are as follows:

- 38.6% were sensitive to penicillin, 46.3% moderately sensitive, and 14.9% resistant isolates; compared to 2018, when there were fewer resistant (9.1%) but more moderately resistant isolates (52.3%),
- no resistance to ceftriaxone was established in any of the isolates, nor in 2018, unlike the data for 2017 when resistance was established in only one isolate,
- resistance to cefixime was established in only one (1.5%) isolate, which is less, compared to 2018. (5.3%) or 2017., when there were 6.9% resistant isolates
- 66.7% of resistant isolates were resistant to ciprofloxacin, which is an increase compared to 2018, when it was 58.7% or 2017, when there were 42.4% resistant isolates

Since azithromycin is always used together with other effective agents according to the guidelines, and when testing the acquired resistance mechanism, ECOFF is 1 mg / L (EUCAST 2020), for 2019 the results of azithromycin susceptibility testing have not been interpreted, although tests have been performed, and the MIC value was recorded. (Table 1). 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 2019, 20 strains were tested for spectinomycin in the CNIPH, and no resistance was found in any of the isolates.

Overall, the results in the Republic of Croatia still show good sensitivity to cephalosporins, compared to the data for the EU, where there is an increase in resistance to cephalosporins of higher generations. However, in the Republic of Croatia, there is an increase in resistance to ciprofloxacin and penicillin.

It is still recommended that isolates be sent for further screening and sequencing of the entire genome (including determination of NG-MAST ST and gene group, MLST ST and determinants of genetic resistance) to the Reference Laboratory Hub (London / Örebro), in order to accurately monitor AMR development and predict the efficacy of individual antibiotics.

**Tablica 1. Osjetljivost sojeva N. gonorrhoeae na antibiotike u RH , sa vrijednostima ispitivanja MIC-a metodom graduirane trake (E-test), ukupno: 73**

*Table 1. Susceptibility testing of N. gonorrhoeae strains to antibiotics in Croatia, with MIC gradient band (E-test) test values, total: 73*

Ustanova	Penicilin MIK* (mg/L)			Ceftriaxon MIK* (mg/L)			Cefixim MIK* (mg/L)			Ciprofloxacin MIK* (mg/L)			Azithromycin*** MIK* (mg/L)			Tetracycline MIK* (mg/L)			Spektinomycin MIK* (mg/L)			Nitrocefir		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R			
<b>HZZ Zagreb</b>																								
1.	0,047			0,016			0,016						>32	2		0,75			16					NEG
2.	0,047			<0,002			<0,016						4	0,25		0,19			16					NEG
3.	/**	/**	/**	<0,002			/**	/**	/**				3	0,125		0,032			0,19					NEG
4.		0,19		0,003			0,064						32	8			32	/**	/**	/**	/**			NEG
5.	0,008			0,064			0,023						>32	0,5		/**	/**	/**	16					NEG
6.				>32	0,002		0,016		0,002					0,023		0,023			0,19					POZ
7.		0,25		0,003			0,064						3	0,38				1,5		6				NEG
8.				>32	0,004		<0,016						2	0,25		0,125			32					POZ
9.		0,094		0,002			0,016						6	0,5		0,75			1,5					POZ
10.	<0,016			0,004			<0,016						8	32			0,75		16					NEG
11.	0,064			0,004			0,016		0,002					0,064			1		4					NEG
12.	0,008			0,006			0,016						1,5	0,064		/**	/**	/**	/**	/**	/**	/**	/**	NEG
13.		0,38		0,002			<0,016						2	0,016		0,38			16					POZ
<b>NZI Štampar</b>																								
1.	0,125			<0,002			<0,016						2	1,5	0,38		/**	/**	/**					NEG
2.			1,5	0,008			<0,016						3	0,19	0,5		/**	/**	/**					NEG
3.		0,25		<0,002			<0,016						4	0,75	0,5		/**	/**	/**					NEG
4.		0,19		0,008			<0,016						16	16		1	/**	/**	/**					NEG
5.		0,64		<0,002			<0,016						0,002	0,094		0,023		/**	/**	/**				NEG
6.	0,047			0,002			<0,016		0,002					0,047		0,047		/**	/**	/**				NEG
7.		0,125		<0,002			<0,016		<0,002					0,38	0,19		/**	/**	/**					NEG
8.		0,125		0,008			<0,016						1,5	1	0,25		/**	/**	/**					NEG
9.			12	0,008			<0,016						0,5	0,19	0,5		/**	/**	/**					POZ
10.		0,19		0,008			<0,016		0,002					2		1	/**	/**	/**					NEG
11.		0,064		<0,002			<0,016		<0,002					0,064	0,094		/**	/**	/**					NEG
12.		0,19		0,008			<0,016						2	96	0,5		/**	/**	/**					NEG
13.		0,125		0,002			<0,016						0,75	0,38	0,38		/**	/**	/**					NEG
14.		0,38		0,004			<0,016						16	1,5			1,5	/**	/**	/**				NEG
15.		0,125		<0,002			<0,016						>32	16	0,38		/**	/**	/**					NEG
16.		0,094		0,006			<0,016		<0,002					0,047	0,125		/**	/**	/**					NEG
17.		0,19		0,006			<0,016		/**	/**	/**			0,75	0,38		/**	/**	/**					NEG
18.		0,19		0,002			<0,016						3	0,75	0,5		/**	/**	/**					NEG
19.			32	0,002			<0,016						0,75	0,38	0,38		/**	/**	/**					POZ
20.	0,047			0,002			<0,016		<0,002					<0,016	0,19		/**	/**	/**					NEG
21.		0,25		0,008					6					>32	1,5		/**	/**	/**					NEG
22.		0,25		0,008			<0,016						32	1,5	0,5		/**	/**	/**					NEG
23.		0,094		0,002			<0,016						0,5	0,094	0,25		/**	/**	/**					NEG
24.	0,047			0,008			<0,016		<0,002					0,023	0,19		/**	/**	/**					NEG
25.		0,125		0,004			<0,016		0,003					0,064	0,125		/**	/**	/**					NEG
26.		0,75		0,012			<0,016						4	0,064		0,75		/**	/**	/**				NEG
27.			1,5	0,002			0,016		0,002					0,25	0,5		/**	/**	/**					POZ

Ustanova	Penicilin MIK* (mg/L)			Ceftriaxon MIK* (mg/L)			Cefixim MIK* (mg/L)			Ciprofloxacin MIK* (mg/L)			Azithromycin*** MIK* (mg/L)			Tetracycline MIK* (mg/L)			Spektinomycin MIK* (mg/L)			Nitrocefir		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<b>KZIB****</b>																								
1.	/**	/**	/**	0,002			0,016						16	0,19		0,75			/**	/**	/**	/**	/**	/**
2.	/**	/**	/**	0,002			0,016						1	0,047	0,5				/**	/**	/**	/**	/**	/**
3.	0,047			<0,016			0,016			<0,002				0,023	0,025				/**	/**	/**	NEG		
4.	0,023			0,016			<0,016			<0,002				0,023	0,023				/**	/**	/**	NEG		
5.	0,008			0,016			0,016			0,002				0,016	0,064				/**	/**	/**	NEG		
6.		0,5		<0,016			0,016						1,5	0,094		0,75		/**	/**	/**	NEG			
7.		0,125		0,003			0,016			0,002				0,19		1		/**	/**	/**	NEG			
8.		0,125		0,002			0,016						6	0,19		1		/**	/**	/**	NEG			
9.	0,064			<0,002			0,016						2	0,25	0,38			/**	/**	/**	NEG			
10.	0,004			0,003			0,016			0,002				0,016	0,016			/**	/**	/**	NEG			
11.	0,006			0,003			0,016			0,004				0,016	0,032			/**	/**	/**	NEG			
12.		0,094		0,004			0,016						4	0,19	0,5			/**	/**	/**	NEG			
13.	0,064			0,003			0,016			0,002				2	0,047	0,5		/**	/**	/**	NEG			
14.	0,012			0,002			0,016			0,002				<0,016			32	/**	/**	/**	NEG			
15.	0,003			<0,002			0,016						16	0,047	0,38			/**	/**	/**	NEG			
16.	0,016			<0,002			0,016						1	0,032	0,5			/**	/**	/**	NEG			
<b>KBC Rijeka</b>																								
1.		0,19		0,047			/**	**	**				1,5	/**	0,25			**	**	**	NEG			
2.		0,19		0,094			/**	**	**				4	/**	/**	/**	/**	**	**	**	NEG			
3.		0,38		0,016			/**	**	**				4	/**	0,38			**	**	**	NEG			
4.			0,094	0,047			/**	**	**				25	/**	0,25			**	**	**	POZ			
5.			1	0,002			/**	**	**				0,38	/**	0,25			**	**	**	POZ			
<b>NZJZ Primorsko - goranska županija</b>																								
1.	0,002			0,002			0,016			0,002				0,016	0,016			0,064			NEG			
2.		0,125		0,004			0,016			0,002				1,125	0,25			8			NEG			
3.	0,064			0,04			<0,016						12	1,5		0,75		4			NEG			
4.	0,016			<0,002			<0,016			<0,002				/**	0,047			1			NEG			
5.	<0,064			0,003			<0,016			<0,002				0,038	0,5			/**	**	**	NEG			
<b>NZJZ Splitsko-dalmatinske županije</b>																								
1.			1	0,004			<0,016						8	64	0,25			16			NEG			
2.	0,002			0,002			0,016						2	1	0,25			0,38			NEG			
<b>ZZJZ Brodsko-posavske županije</b>																								
1.	/**	**	**	0,008			<0,016						>32	4	0,5			16			NEG			
2.		4	0,002				0,016			0,008				1			3	4			POZ			
<b>ZZJZ Šibensko-kninske županije</b>																								
1.	/**	**	**	0,004			<0,016						>32	2	/**	**	**	16			NEG			
<b>DZ Krapina</b>																								
1.	/**	**	**	0,003			0,016						1,5	0,094	/**	**	**	/**	**	**	**	/**	**	
<b>ZZJZ Karlovačke županije</b>																								
1.	0,016			0,012				0,19					6	0,19	0,25			/**	**	**	NEG			

\*MIK = Minimalna inhibitorna koncentracija antibiotika određena metodom eksponencijalnog gradijenta (E-test)

\*\*/ = Zbog tehničkih razloga nije bilo moguće provesti testiranje osjetljivosti izolata

na dolični antibiotik

\*\*\*Azitromicin se uvijek koristi zajedno s drugim učinkovitim sredstvom. Prilikom ispitivanja stečenog mehanizma rezistencije, ECOFF je 1 mg/L (EUCAST 2020.)

\*\*\*\*= osjetljivost cefixima ispitana je metodom disk difuzije prema kojoj su svi izolati bili dobro osjetljivi te su u tablici preformulirani u MIK vrijednosti

**Tablica 2. Osjetljivost sojeva *N. gonorrhoeae* na antibiotike u Hrvatskoj 2019. /***Table 2. Antimicrobial susceptibility of *N. gonorrhoeae* strains to antibiotics in Croatia, 2019*

Ustanova	Penicilin MIK* (mg/L)				Ceftriaxon MIK* (mg/L)				Cefixim MIK* (mg/L)				Ciprofloxacin MIK* (mg/L)				Tetracycline MIK* (mg/L)				Spektinomycin MIK* (mg/L)			
	UK***	S (%)	I (%)	R (%)	UK***	S (%)	I (%)	R (%)	UK***	S (%)	I (%)	R (%)	UK***	S (%)	I (%)	R (%)	UK***	S (%)	I (%)	R (%)	UK***	S (%)	I (%)	R (%)
HZIZ Zagreb	12	6 (50)	4 (33.3)	2 (16.7)	13	13 (100)	0 (0)	0 (0)	12	12 (100)	0 (0)	0 (0)	13	2 (15.4)	0 (0)	11 (84.6)	11	6 (54.5)	3 (27.3)	2 (18.2)	11	11 (100)	0 (0)	0 (0)
NZIJ Štampar	27	4 (14.8)	19 (70.4)	4 (14.8)	27	27 (100)	0 (0)	0 (0)	26	25 (96.2)	0 (0)	1 (3.8)	26	10 (38.5)	0 (0)	16 (61.5)	26	22 (84.6)	3 (11.5)	1 (3.84)	0	/*	/*	/*
KZIB	14	10 (71.4)	4 (28.6)	0 (0)	16	16 (100)	0 (0)	0 (0)	16	16 (100)	0 (0)	0 (0)	16	7 (43.8)	0 (0)	9 (56.2)	16	11 (68.8)	4 (25)	1 (6.2)	0	/*	/*	/*
KBC Rijeka	5	0 (0)	3 (60)	2 (40)	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)	0	/*	/*	/*	5	0 (0)	0 (0)	5 (100)	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0	/*	/*	/*
NZIJ Primorsko - goranska županija	5	4 (80)	1 (20)	0 (0)	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)	5	4 (80)	0 (0)	1 (20)	5	4 (80)	1 (20)	0 (0)	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)
NZIJ Splitsko-dalmatinske županije	2	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)
ZZJZ Brodsko-posavsko županije	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)
ZZJZ Šibensko-kninsko županije	0	/*	/*	/*	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0	/*	/*	/*	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
DZ Krapina	0	/*	/*	/*	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0	/*	/*	/*	0	/*	/*	/*
ZZJZ Karlovačke županije	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0	/*	/*	/*
UKUPNO	67	26 (38.8)	31 (46.3)	10 (14.9)	73	73 (100)	0 (0)	0 (0)	66	64 (97)	1 (1.5)	1 (1.5)	72	24 (33.3)	0 (0)	48 (66.7)	67	51 (76.1)	11 (16.4)	5 (7.5)	20	20 (100)	0 (0)	0 (0)

\*MIK = Minimalna inhibitotorna koncentracija antibiotika određena metodom eksponencijalnog gradijenta (E-test)

izolata na doćični antibiotik

\*\*/ = Zbog tehničkih razloga nije bilo moguće provesti testiranje osjetljivost

izolata na doćični antibiotik

## **POGLAVLJE / CHAPTER 4.**

---

# **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 zdravljia 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 odabранo je u početku šest bakterijskih vrsta *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae* i *E. coli*, od 2005.g. dodano je praćenje rezistencije u *K. pneumoniae* i *P. aeruginosa*, a od 2013.g. započeto je i praćenje rezistencije u *Acinetobacter* spp. S obzirom na različitu praksu uzimanja uzoraka i interpretaciju nalaza u različitim zemljama odlučeno je da se u praćenju na europskoj razini u obzir uzimaju samo invazivni izolati (iz hemokultura i likvora). Interpretacija nalaza ovih bakterija u hemokulturi i likvoru je u svim laboratorijima jednaka i njihovo kliničko značenje je neupitno. S obzirom na već postojeću mrežu mikrobioloških laboratorija u okviru Odbora za praćenje rezistencije na antibiotike, Hrvatska se spremno uključila u EARSS projekt od samog početka, a nakon što je Hrvatska postala članicom Europske unije hrvatski podaci su uključeni u EARS-Net program Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Prevention and Control", ECDC). Nedostatak praćenja rezistencije samo u invazivnih izolata je mali broj izolata u nekim centrima što onemogućuje analizu na razini pojedinih centara te činjenica da se prvi izolati s novim mehanizmima rezistencije ne moraju javiti u hemokulturi ili likvoru. Prednost sudjelovanja u europskoj mreži je mogućnost uspoređivanja s drugim zemljama te raspolaganje podacima o rezistenciji među invazivnim izolatima. Masovno praćenje rezistencije opisano u prvom poglavlju ove publikacije i ciljano praćenje invazivnih izolata dobro se nadopunjaju i predstavljaju dobru kombinaciju za praćenje rezistencije u Hrvatskoj na nacionalnoj i lokalnoj razini.

## Rezultati praćenja rezistencije u invazivnih izolata

Ukupan broj izolata prikupljenih tijekom 2019.g. je nešto niži nego prošle godine. Broj laboratorijskih i broj prikupljenih invazivnih izolata pojedinih vrsta prikazani su u Tablici 1.

Podaci o izolatima šalju se na formularu i obrađuju u Referentnom centru za praćenje rezistencije na antibiotike u Klinici za infektivne bolesti. Sa svrhom retestiranja izolata s rijetkim fenotipom i eventualne daljnje obrade invazivni izolati *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* i *Acinetobacter* spp. se šalju u Referentni centar za praćenje rezistencije, a izolati *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* i *P. aeruginosa* u Referentni centar za bolničke infekcije. Tijekom 2019.g. prikupljeno je 156 izolata *S. pneumoniae*, 1145 izolata *E. coli*, 341 izolata *K. pneumoniae*, 374 izolata *S. aureus*, 206 izolata enterokoka (131 *E. faecalis* i 75 *E. faecium* izolata), 192 izolata *P. aeruginosa*, te 151 izolata *Acinetobacter* spp. (Tablica 1).

Stopa rezistencije *P. aeruginosa* na karbapeneme i dalje pokazuju trend pada, te ove godine bilježimo 23% takvih izolata. Zadnjih nekoliko godina zamijećen je također polagani, ali kontuirani pad stopa rezistencije i u skupini aminoglikozida (20%).

Iako bilježimo nešto manji broj prijavljenih izolata *Acinetobacter* spp. u 2019. godini (151), prikupljeni podaci pokazuju da i dalje postoji izrazito visoka stopa rezistencije na karbapeneme u ovoj porodici bakterija (95%).

Među invazivnim izolatima pneumokoka u 2019.g. stopa neosjetljivosti na penicilin je ista kao i prošle godine (20%) dok stopa rezistencije na makrolide već treću godinu zaredom pada i ove godine iznosi 30%.

Udio MRSA izolata među invazivnim sojevima je zadnjih godina stabilna, te ove godine iznosi 25%. Niti kod ukupnog broja izoliranih stafilocoka nema daljnje pada stopa MRSA (16%).

Stopa rezistencije na glikopeptide kod *E. faecium* je 26%, što nažalost pokazuje da je zabilježeni pad rezistencije u toj skupini antibiotika 2017.g. bio samo izolirani fenomen. Rezistencija na glikopeptide

kod *E. faecalis* je ostala nepromijenjena u odnosu na prošlu godinu (2%). Odstupanje od dosadašnjih podataka pokazuju stope visoke rezistencije na aminoglikozide, kod kojih imamo pad u stopama rezistencije u obje vrste enterokoka (*E. faecalis* 24%, *E. faecium* 51%).

Stopa rezistencije *E. coli* na 3. generaciju cefalosporina nije se bitno mijenjala u odnosu na prošlu godinu (15%). Podaci pokazuju da je rezistencija u toj grupi antibiotika i dalje pretežno uzrokovana proizvodnjom beta-laktamaza proširenog spektra (engl. „extended spectrum beta-lactamases“, ESBL). Rezistencija na kinolone je nešto niža u odnosu na prošle godine (27%).

Ove godine je nažalost više od polovice prijavljenih *K. pneumoniae* izolata rezistentno na 3. generaciju cefalosporina, te 2019.g. doseže najvišu ikad zabilježenu stopu (51%). Od 2019. u izvješće se uključuju izolati rezistentni na jedan od karbapenema dok se u prijašnjim izvješćima prikazivala zajednička stopa rezistentnih i osjetljivih uz povećanu izloženost. Kako se radilo o niskim stopama, ova promjena neće bitno utjecati na kontinuitet podataka. Ove godine uočen je, nažalost, značajan porast rezistencije na karbapeneme (12%).

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 2019 is slightly lower than the previous year. Number of laboratories reporting and number of invasive isolates collected are shown in Table 1.

Forms with data for each isolate are sent to and analysed at the Reference Centre for Antimicrobial Resistance Surveillance at the University Hospital for Infectious Diseases. With a purpose of retesting and further analysis of isolates with unusual phenotype isolates of *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Acinetobacter* spp. are sent to the Reference Centre for Antimicrobial Resistance Surveillance while isolates of *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium* and *P. aeruginosa* are sent to the Reference Centre for Nosocomial infections. During 2019 we have collected 156 isolates of *S. pneumoniae*, 1145 isolates of *E. coli*, 341 isolates of *K. pneumoniae*, 374 isolates of *S. aureus*, 206 enterococcal isolates (131 *E. faecalis* and 75 *E. faecium* isolates), 192 isolates of *P. aeruginosa* and 151 isolates of *Acinetobacter* spp. (Table 1).

The carbapenem resistance rates in *P. aeruginosa* follow the decreasing trend seen during the last few years, reaching 23% in 2019. We have also noticed a decreasing trend in resistance rates to aminoglycosides (20% in 2019), while resistance rates to other groups of antimicrobials remain stable.

Even though reported data shows the decrease of invasive *Acinetobacter* spp. isolates two years in a row, carbapenem resistance in this bacteria remains extremely high (95%)

The rates of invasive pneumococci non-susceptible to penicillin remain stable (20% in 2019), while resistance rates to macrolides are even lower than previous years (30%).

The rates of MRSA invasive isolates together with the rates in all reported MRSA isolates are stable (25% of MRSA isolates in invasive group, 16% in total) (Chapter 1).

Glycopeptide resistance in *E. faecalis* remains the same as previous year (2%), while in *E. faecium* reaches 26%. Unfortunately this percentage of glycopeptide resistance in *E. faecium* isolates shows the

fall in resistance rates, seen in 2017, was only an isolated phenomenon. The only exception to previous years` data, regarding enterococcal isolates, is a deacrease seen in resistance rates of high level aminoglycoside resistance in both species (*E. faecalis* 24%, *E. faecium* 51%).

Resistance to 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins in *E.coli* is 15%, mostly due to the production of extended spectrum beta-lactamases (ESBL). Quinolone resistance in *E.coli* is slightly lower to previous year (27 %).

Unfortunately, in 2019, more than half of the reported *K. pneumoniae* isolates are resistant to 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins (51%). Regarding carbapenem resistance rates, there were some changes in data statistics. From 2019 in annual surveillance report we will be including only carbapenem resistant isolates, unlike the years before, when we had been showing restistance rates for carbapenem non-susceptible isolates (resistant isolates and susceptible with increased exposure). As the resistance rates were very low till now, this change will not interfere with interpretation of the data through years. The unpleasant fact seen in data for 2019 is that carbapenem resistance rates had an obvious rise and reached 12%.

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.-2019. /***Number of laboratories and number of isolates reported for the period 2001-2019*

Godina	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E.coli</i>		<i>Enterococcus spp.</i>		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P. aeuroginosa</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
2019	16	156	15	374	19	1145	17	206	17	341	15	192	16	151

**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	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	2011 %	2012 %	2013 %	2014 %	2015 %	2016 %	2017 %	2018 %	2019 %
<i>S. pneumoniae</i>	Penicillin R	1	4	6	7	1	1	4	1	1	1	1	1	2
	Penicillin I+R	18	17	19	21	18	23	27	26	20	22	21	20	20
	Macrolides I+R	8	14	8	29	24	28	34	28	19	33	37	33	30
<i>S. aureus</i>	Oxacillin/Met R	38	35	37	27	27	22	24	21	25	25	28	26	25
<i>E. coli</i>	Aminopenicillins R	51	53	55	55	55	52	54	54	56	57	59	58	57
	Aminoglycosides R	6	6	8	6	7	7	7	10	12	14	16	14	13
	Fluoroquinolones R	13	15	16	17	20	17	21	20	25	28	30	30	27
	3. gen Cef R	3	4	5	8	7	8	9	11	13	12	16	14	15
	ESBL					9	7	9	11	13	14	16	15	17
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	2	5		5	1	5	9	6	4	7	5	3	2
	HL Aminoglycosides R	37	46	36	37	33	39	35	33	35	33	32	34	24
	Glycopeptides R	<1	<1	<1	<1	1	<1	<1	0	0	0	<1	2	2
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	78	79		82	98	98	90	94	97	98	96	98	94
	HL Aminoglycosides R	59	65	68	60	66	61	55	64	53	65	50	64	51
	Glycopeptides R	2	6	11	12	2	0	7	10	26	23	19	25	26
<i>K. pneumoniae</i>	Aminoglycosides R	38	51	47	49	43	45	51	48	40	31	28	33	40
	Fluoroquinolones R	34	44	51	48	43	43	45	46	50	44	50	49	59
	3. gen Cef R	40	54	53	56	50	44	50	48	46	42	41	42	51
	ESBL					51	52	50	48	47	46	41	43	51
	Carbapenems I+R					<1	<1	1	2	3	2	5	7	16
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacillin R	30	34		23									
	Piperacillin/Tazobactam R				16	23	18	23	32	25	20	16	11	14
	Ceftazidime R	14	13	11	12	17	14	20	28	20	23	21	19	20
	Carbapenems R	26	30	31	26	30	21	25	35	37	41	30	27	23
	Aminoglycosides R	40	39	37	26	34	26	24	37	34	32	27	23	20
<i>A. baumannii</i>	Fluoroquinolones R	30	33	29	27	34	24	23	28	37	38	39	29	26
	Carbapenems R							91	88	89	95	96	95	93

R = rezistentan / *resistant*    I = osjetljiv uz povećano izlaganje / *susceptible increased exposure*

**Tablica 3. / Table 3.**

**Prikaz gram-pozitivnih invazivnih izolata u 2019.g. prema demografskim podacima pacijenata /  
Selected details on gram-positive invasive isolates from the reporting period 2019**

	<i>S.pneumoniae</i>		<i>S.aureus</i>		<i>Enterococcus</i> spp.	
	n=156		n=374		n=206	
	% tot	% PNPS	% tot	% MRSA	% tot	% VRE
<b>UZORAK SAMPLE</b>						
Krv / Blood	94	20	99	24	99	10
Likvor / CSF	6	20	<1*	0	<1*	100*
<b>SPOL GENDER</b>						
M	54	20	58	24	64	9
Ž / F	44	21	40	29	35	11
Nepoznato / Unknown	2	0	2	27	1	0
<b>DOB AGE</b>						
0-4	20	35	3	25	3	0
5-19	8	25	2	0	1	0
20-64	40	27	30	19	33	13
>65	31	2	64	3	63	11
Nepoznato / Unknown	1	0	<1	17	0	0
<b>ODJEL DEPARTMENT</b>						
Intenzivna / ICU	13	19	12	36	16	21
Interna / Medical	63	15	75	23	65	7
Kirurgija / Surgery	0	0	5	32	12	13
Ostalo/ Other	23	33	8	27	7	0

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

\* samo 1 izolat zabilježen

**Tablica 4. / Table 4.**

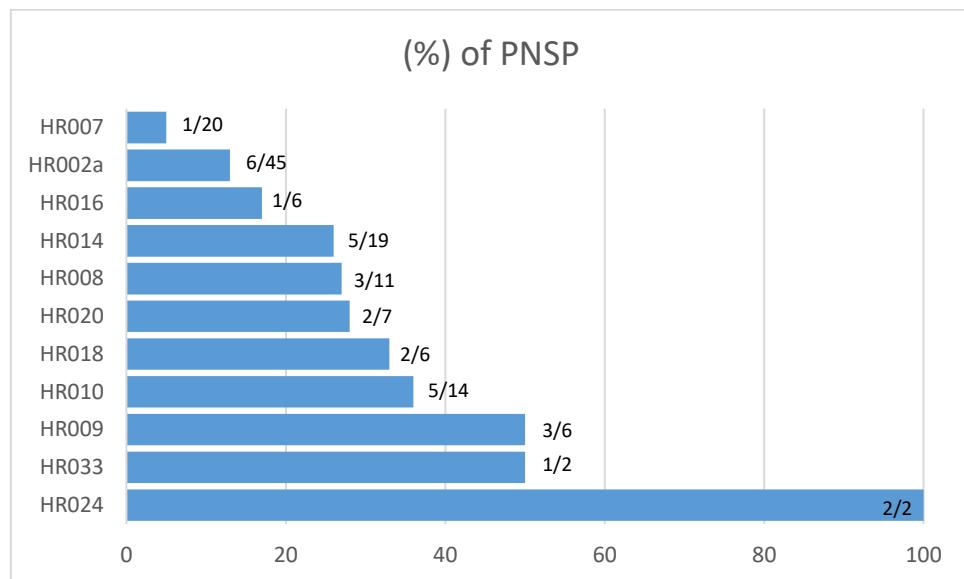
**Prikaz gram-negativnih invazivnih izolata u 2019.g. prema demografskim podacima pacijenata /  
Selected details on gram-negative invasive isolates from the reporting period 2019**

	<i>E.coli</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.		<i>K.pneumoniae</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	n=1145			n=151		n=341		n=192	
	% tot	% FREC	% CeREC	% tot	% CRA	% tot	% CeRKP	% tot	% CRPA
<b>UZORAK SAMPLE</b>									
Krv / Blood	99	27	14	98	92	99	49	100	22
Likvor / CSF	<1	50	0	1	100	1	100	0	0
<b>SPOL GENDER</b>									
M	42	33	15	60	94	53	51	69	22
Ž / F	56	22	13	39	91	43	50	29	25
Nepoznato / Unknown	2	24	4	1	50	4	21	2	0
<b>DOB AGE</b>									
0-4	2	14	5	1	100	4	57	2	25
5-19	<1	0	0	2	100	1	0	1	33
20-64	29	28	12	38	98	29	49	42	21
>65	68	27	15	59	89	64	49	54	11
Nepoznato / Unknown	1	25	0	1	100	2	62	1	50
<b>ODJEL DEPARTMENT</b>									
Intenzivna / ICU	5	26	23	40	95	15	62	18	43
Interna / Medical	76	26	14	48	90	61	43	52	23
Kirurgija / Surgery	9	37	12	12	78	13	56	20	10
Ostalo/ Other	10	21	10	0	0	11	55	10	5

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

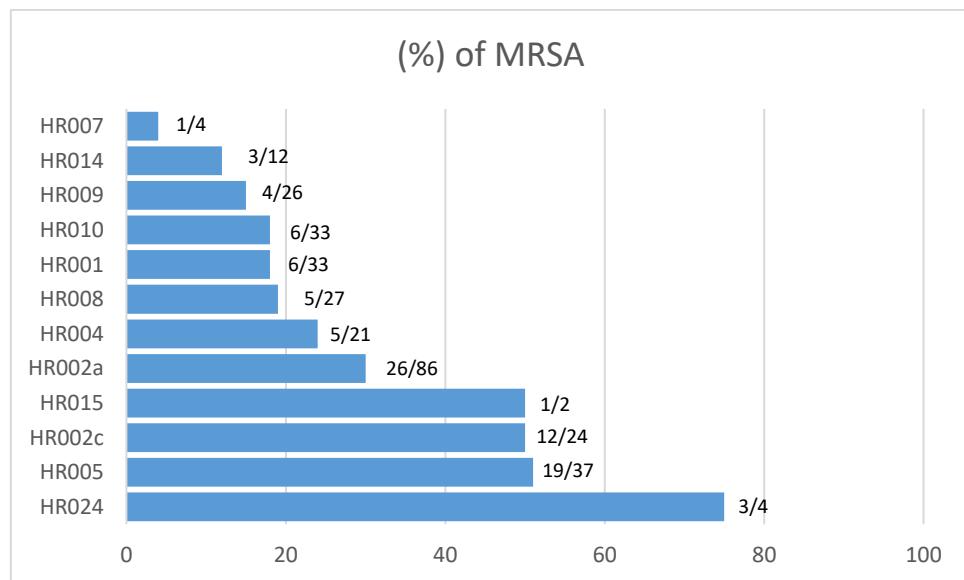
**Slika 1. / Figure 1.**

**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.**

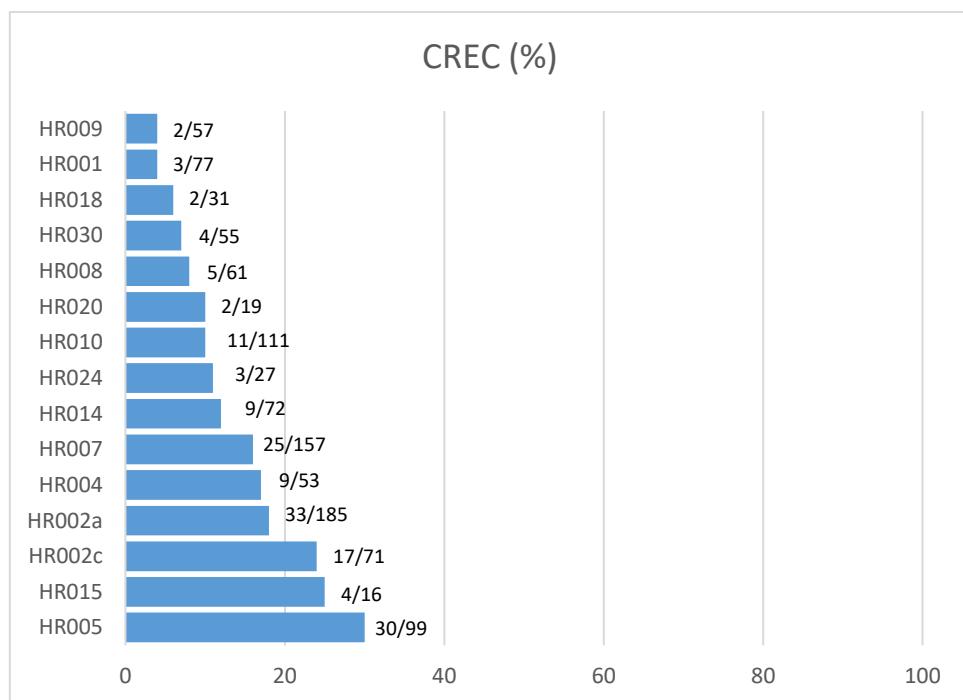
**Udio (%) MRSA izolata po centrima /  
Proportion (%) of MRSA isolates by center**



**Slika 3. / Figure 3.**

**Udio (%) ceftazidim rezistentnih izolata *E. coli* (CREC) po centrima /**

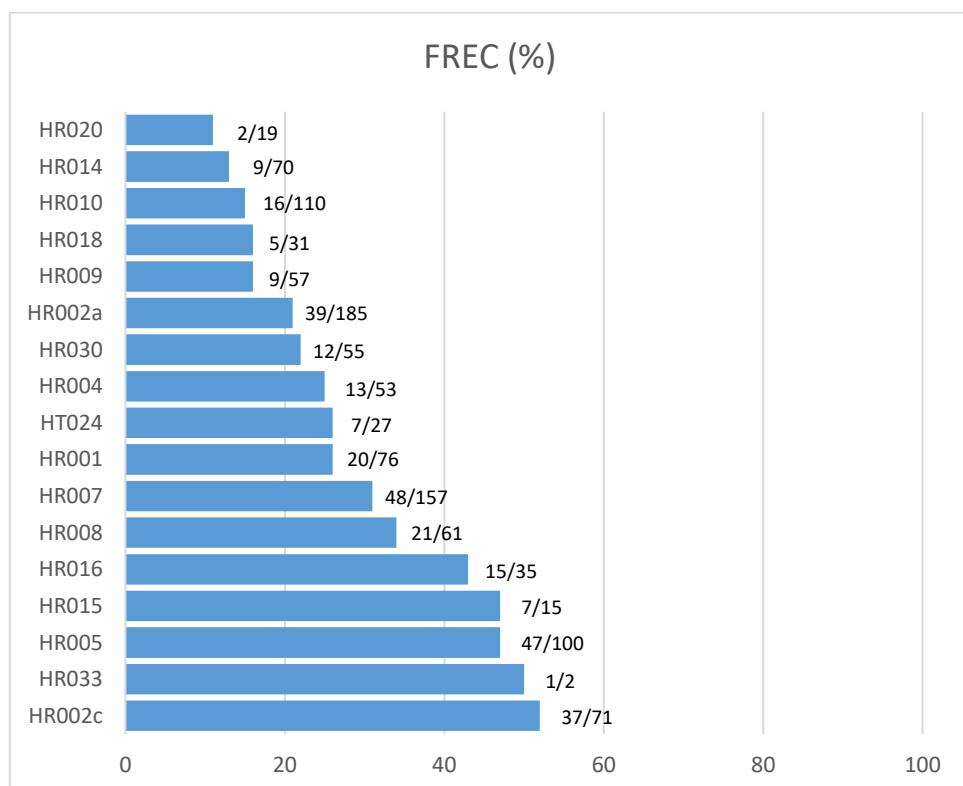
**Proportion (%) of ceftazidime resistant *E. coli* isolates (CREC) by center**



**Slika 4. / Figure 4.**

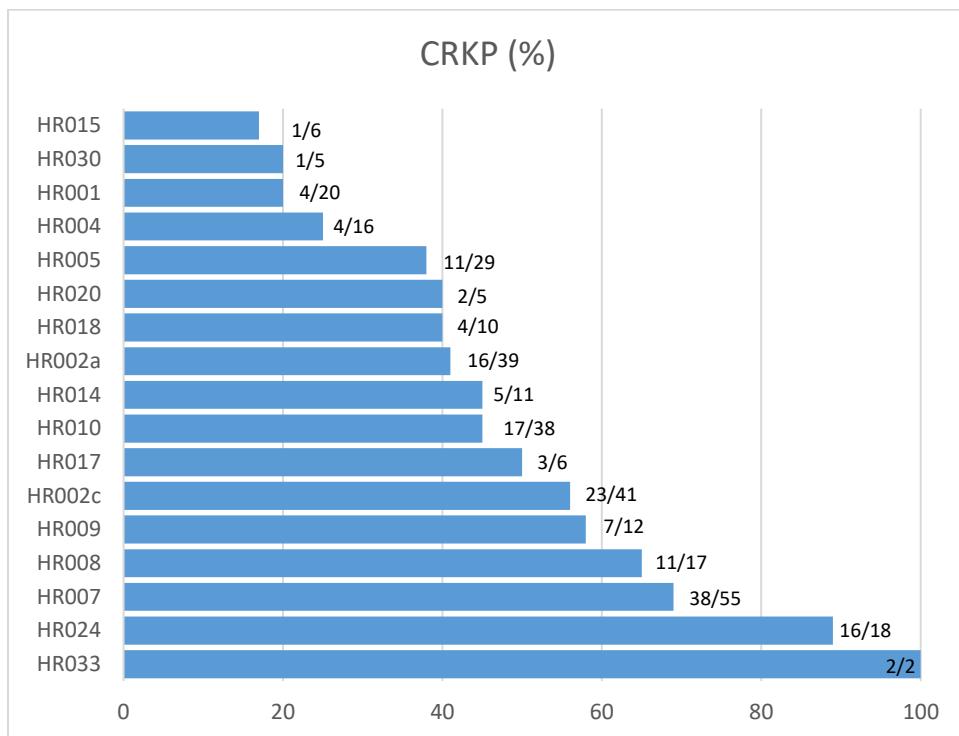
**Udio (%) fluorokinolon rezistentnih izolata *E. coli* (FREC) po centrima /**

**Proportion (%) of fluoroquinolone resistant *E. coli* isolates (FREC) by center**



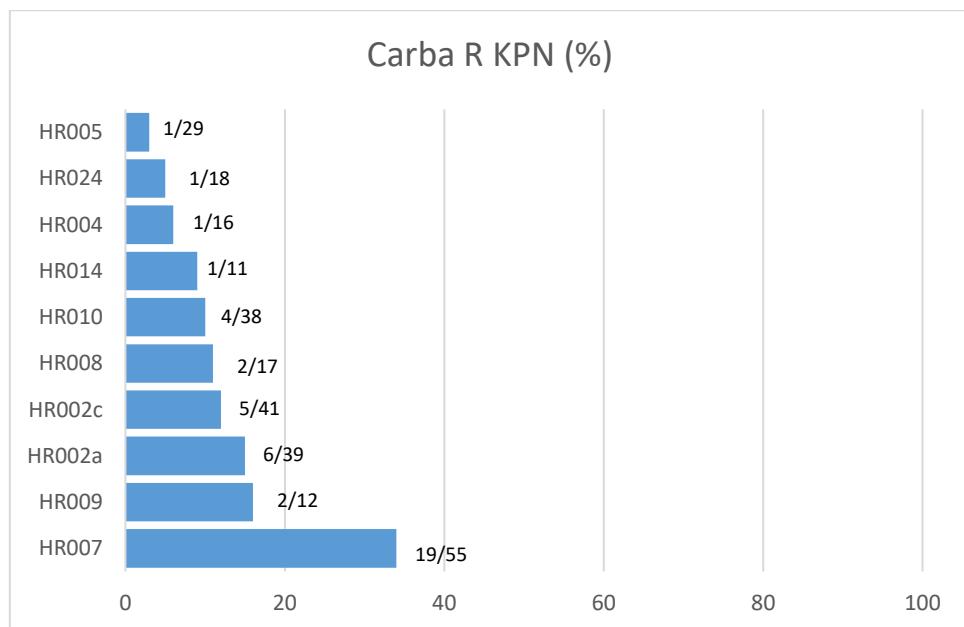
**Slika 5.** / *Figure 5.*

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



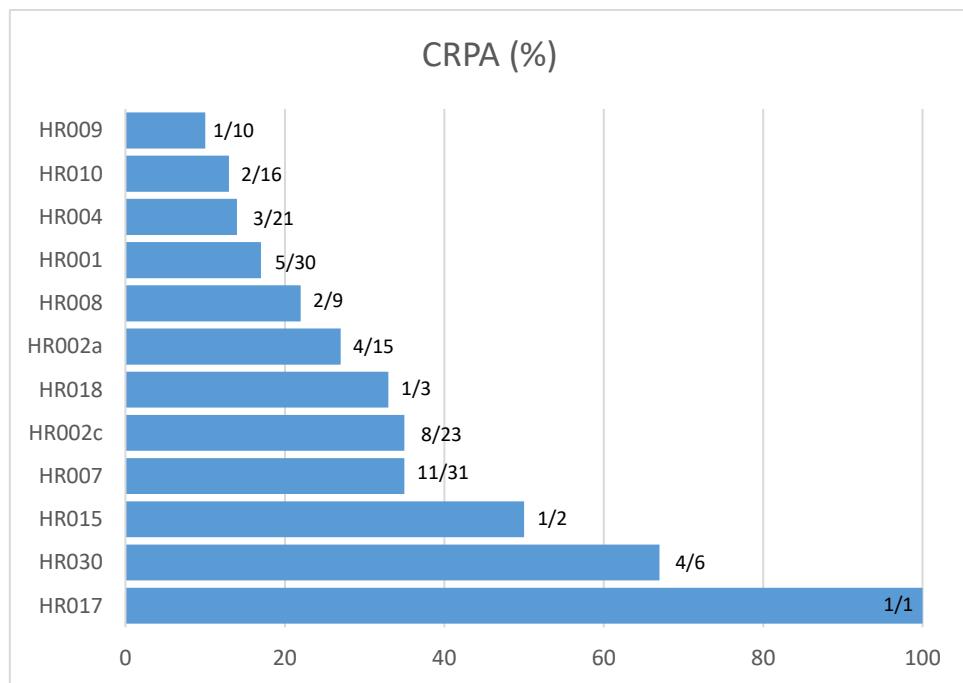
**Slika 6.** / *Figure 6.*

**Udio (%) karbapenem rezistentnih izolata *K. pneumoniae* (Carb R KP) po centrima /**  
*Proportion (%) of carbapenem resistant *K. pneumoniae* (Carb R KP) by center*



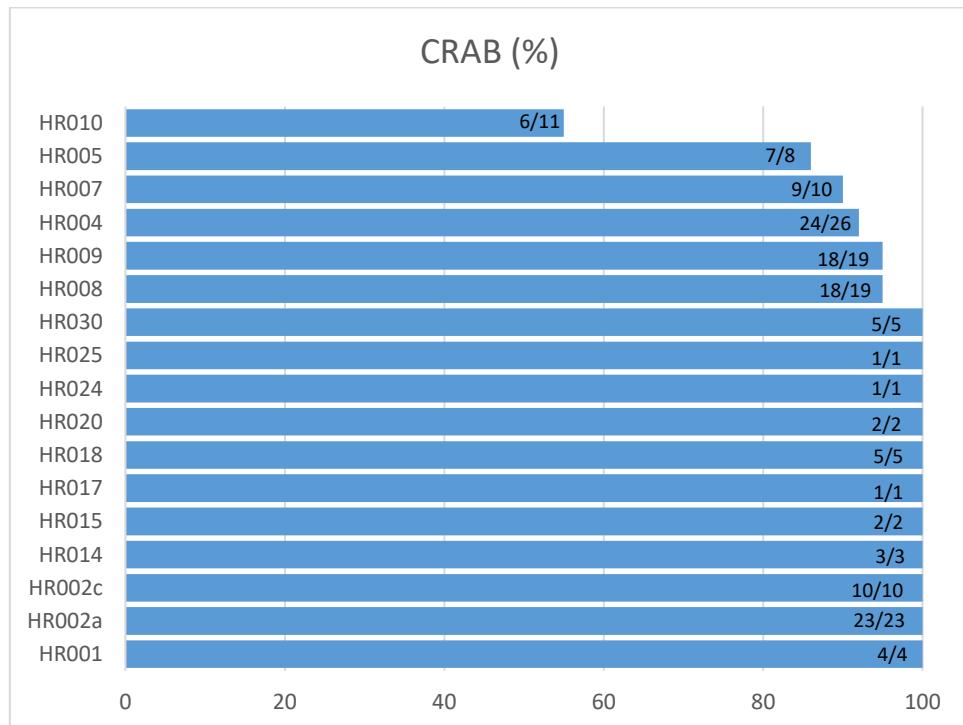
**Slika 7. / Figure 7.**

**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**



## **POGLAVLJE / CHAPTER 5.**

---

# **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

Hrvatska prati potrošnju antibiotika u okviru europskog projekta - European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) od 2001. godine sukladno međunarodno priznatim ESAC standardima. Podaci o potrošnji antibiotika (J01) prikupljaju se u skladu s anatomsко-terapijsko-kemijskom klasifikacijom (ATK) na petoj razini, a prikazuju se na trećoj i četvrtoj.

ESAC projekt prerastao je u kontinuirani program Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC), tako da se od 2014. godine praćenje potrošnje antibiotika nastavlja u okviru europske mreže za praćenje potrošnje The European Surveillance System (TESSY). Podaci o potrošenim antibioticima se unose u bazu podataka. Potrošnja antibiotika se izražava u definiranim dnevnim dozama (DDD) na 1000 stanovnika po danu (DDD/TID) i prati odvojeno za ambulantnu i bolničku potrošnju antibiotika.

U razdoblju od 2001. do 2011. godine podaci o potrošnji antibiotika dobiveni su od veledrogerija, a od 2012. godine započinje prikupljanje iz dva izvora, putem veledrogerija i od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) kontinuirano do danas. Podaci dobiveni iz HZZO-a, koji se temelje na izdanim receptima koriste se kao službeni podaci o potrošnji antibiotika u Republici Hrvatskoj.

Kao denominator, za izračunavanje potrošnje antibiotika se koristi broj stanovnika. Prema popisu stanovništva iz 2001. godine broj stanovnika u Hrvatskoj je iznosio 4 555 219, dok je od 2012. godine, a u skladu s popisom stanovništva od 2011. godine taj broj manji i iznosi 4 284 889.

Značajna promjena u praćenju potrošnje antibiotika bilježi se u 2019. godini kada je došlo do promjene DDD-a za 9 antibiotika u skladu sa službenim izmjenama Suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije za metodologiju i statistiku lijekova iz Oslo (Norwegian Institute of Public Health). Zbog te značajne promjene koja je utjecala na ukupnu potrošnju antibiotika, ali i potrošnju po klasama i za sve prethodne godine preračunata je potrošnja koristeći nove definirane dnevne doze. Na taj način omogućeno je praćenje potrošnje i usporedba s prethodnim godinama (tablica 1).

Na slici 1 pratimo kretanje ukupne potrošnje antibiotika i po klasama u periodu od 19 godina. Nakon silaznog trenda koji je uočljiv od 2008. godine do 2011. godine potrošnja se stabilizirala na oko 18 DDD/TID sljedeće četiri godine. Taj porast potrošnje odraz je novog denominatora, koji je niži u odnosu na prethodni. Od 2016. godine potrošnja se kreće oko 17 DDD/TID.

ECDC je na svojim službenim 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. Kao što smo naveli prethodne godine 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 Oslo (tablica 1).

Podaci o ambulantnoj potrošnji antibiotika dobiveni iz veledrogerija i putem HZZO-a se razlikuju (tablica 3; slika 2). Prema podacima dobivenim od veledrogerija potrošnja antibiotika je viša za 1,24 DDD/TID, što je nešto manje u odnosu na prošlu godinu kada je razlika iznosila 1,38 DDD/TID.

Kod klase penicilina (J01C) uočava se najveća razlika (0,71 DDD/TID), koja je gotovo identična prethodnoj godini (0,70 DDD/TID). Skupina makrolid-linkozamid (J01F) je druga klasa s najvećom razlikom od 0,22 DDD/TID, što je nešto više nego prethodne godine (0,19 DDD/TID). I kod ostalih klasa antibiotika uočavaju se razlike, ali znatno manje (Tablica 4, Slika 3). Navedene razlike mogu se objasniti podizanjem antibiotika na privatni recept, što neće biti zabilježeno u HZZO-u te direktno snabdjevanje ambulanti s antibioticima iz veledrogerija, posebno za potrebe parenteralne terapije.

Širokospikalni penicilinski antibiotici (J01CA) pokazuju silazni trend potrošnje od 2015. godine (2,31; 2,11; 1,97; 1,82 DDD/TID) te najnižu vrijednost u 2019. godini 1,75 DDD/TID. Međutim, kombinacija širokospikalnih antibiotika s inhibitorima beta laktamaza (J01CR) pokazuje trend porasta četvrtu godinu za redom (Tablica 1, Slika 1).

Uskospikalni penicilini (J01CE) bilježe najnižu potrošnju do sada i nastavljaju s trendom pada potrošnje, dok beta-laktamaza rezistentni penicilini (J01F) godinama bilježe istu, vrlo nisku potrošnju, iako su najdjelotvorniji uskospikalni antibiotik za liječenje meticilin osjetljivog stafilocoka (MSSA).

Kod klase cefalosporina (J01D) prati se trend pada potrošnje prve (J01DB), ali povećani trend potrošnje treće generacije (J01DD). Potrošnja druge generacije je gotovo identična prethodnoj godini (Tablica 1).

Od 2015. godine se prati trend pada potrošnje klase tetraciklina (J01A), koja je u prošloj godini najniža (0,92 DDD/TID) od početka praćenja potrošnje antibiotika (Tablica 1).

Nakon zabilježenog porasta potrošnje nitrofurantoina (J01XE) u prošloj godini nastavlja se uzlazni trend, dok je potrošnja fosfomicina (J01XX) na razini prethodne godine (Tablica 1).

Ambulantna potrošnja u Hrvatskoj u 2019. godini čini 90% ukupne potrošnje, što odgovara rezultatima prethodnih godina, a iznosi 16,94 DDD/TID što je nešto niže u odnosu na godinu prije (17,00 DDD/TID).

U tablici 5 i na slici 4 poredani su antibiotici prema učestalosti izvanbolničke potrošnje - "top lista" najpropisivajih antibiotika. Poredak je potpuno identičan prethodnoj godini. Na prvom mjestu je kombinacija penicilina širokog spektra i inhibitora beta-laktamaza (amoksicilin+klavulanska kiselina), slijedi penicilin širokog spektra (amoksicilin), cefalosporin druge generacije (cefuroksim aksetil), zatim makrolid (azitromicin) te tetraciklin (doksiciklin).

Slika potrošnje antibiotika prema kvratalima (tablica 6; slika 5) identična je prethodnim godinama s najvećim amplitudama potrošnje u prvom (4,86 DDD/TID) te zadnjem (4,41 DDD/TID) kvartalu u godini. Pokazatelj je to povećane potrošnje antibiotika u hladnijim, zimskim mjesecima godine kada su učestalije infekcije dišnog sustava, koje ne mogu biti razlogom takvog porasta potrošnje obzirom da su respiratorne infekcije najčešće uzrokovane virusima.

Tome u prilog govore i najčešće dijagnoze zbog kojih se propisuju antibiotici. Među prvih pet, četiri se odnose na dišni sustav (tablica 7; slika 6)

Ambulantna potrošnja čini 90% ukupne potrošnje antibiotika u Hrvatskoj. Beta laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini) su glavna okosnica antibiotske terapije (62%), od čega samo penicilinska skupina čini 47% potrošnje. Prema strukturi potrošnje penicilinske skupine, najveći dio potrošnje čine širokokspektralni penicilini (koamoksiklav).

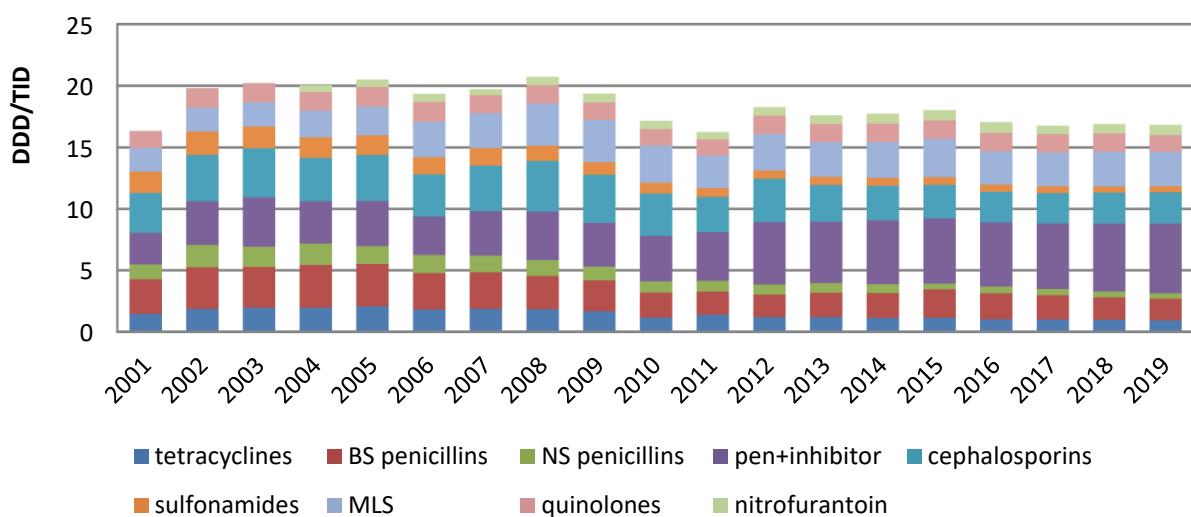
Praćenje trendova ambulantne potrošnje u Hrvatskoj pokazuju da se najviše troše antibiotici širokog spektra (kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline), dok su uskospikalni penicilini zastupljeni s malim udjelom u ukupnoj potrošnji. Raste potrošnja cefalosporina treće generacije, također širokospikalnih antibiotika

Otpornost bakterija na antibiotike usko je povezana s njihovom primjenom. Neracionalna potrošnja antibiotika, direktno utječe na razvoj otpornosti.

**Slika 1. / Figure 1.**

**Ambulantna potrošnja antibiotika (DDD/TID) u Hrvatskoj, 2000 - 2019.**

*Ambulant antibiotic consumption (DDD/TID) in Croatia, 2000 – 2019*



## **Outpatient Antibiotic Consumption**

Standardized surveillance of antibiotic consumption in Croatia started in 2001 within the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) according to international ESAC standards. Data on antibiotic consumption (J01) is collected in accordance with the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification on the fifth level, and are published on the fourth and third level.

Since 2014 data on antibiotic consumption has been entered into Excel template table, which matches the ESAC-Net template of The European Surveillance System (TESSy). ESAC project has become an ongoing program of ECDC. Data on consumption are expressed in defined daily doses per 1.000 inhabitants daily (DDD/TID), separately for hospitals and the outpatient consumption.

From 2001 to 2011 wholesales data was the basis for outpatient consumption analysis. Since 2012 data has been collected from two sources (wholesales data and Croatian Health Insurance Fund, CHIF reimbursement data). CHIF reimbursement data is considered as the official national data.

The Census of 2011 was used as a denominator for surveillance of antibiotic consumption. Until 2012 a denominator was the Census of 2001 (4 555 219 people) and since 2012 a denominator has been the Census of 2011 indicating a decrease in the number of inhabitants.

In 2019 there were some changes in defined daily doses (DDD) for nine antibiotics in accordance with official changes made by Norwegian Institute of Public Health. That was a significant change which reflected on data regarding total antibiotic consumption as well as the one on consumption by different classes. Therefore we used new defined daily doses to express antibiotic consumption so as to be able to compare antibiotic consumption with previous years, and see the trend in antibiotic consumption over the last the years (Table 1).

Figure 1 shows antibiotic consumption by different classes in the last 19 years. From 2008 to 2011 there was a decreasing trend in antibiotic consumption. In the next four years consumption was about 18 DDD/TID because we used a new denominator. Since 2016 consumption has been about 17 DDD/TID. On the official ECDC website (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>) we can also see antibiotic consumption according to newly defined daily doses. Since 2018 Committee for antibiotic resistance surveillance in Croatia has also been using new DDDs in accordance with official changes by Norwegian Institute of Public Health from Oslo (Table 1).

As in the previous years, there is a difference in antibiotic consumption depending on the source of the data (Table 3, Figure 2). In 2019 consumption was higher when expressed as wholesales dana (the difference is 1,24 DDD/TID), which is slightly lower than in 2018 when the difference was 1,38 DDD/TID. The biggest difference is observed in the penicillins class (J01C) and in the macrolide-lincosamide class (J01F). In the penicillins class the difference is 0,71 DDD/TID which is similar to the previous year. The difference in the macrolide-lincosamide class is 0,22 DDD/TID which is higher than in the previous year (0,19 DDD/TID). In other groups of antibiotics there are also some differences in consumption data, but they are not as significant (Table 4, Figure 3). All antibiotics in Croatia are reimbursed but some patients choose to purchase antibiotics on private prescriptions which may create difference in the obtained consumption data. Another reason may be direct supply of mostly parenteral antibiotics to primary care units, which however is not a very common practice.

Since 2015 there has been a continuous decrease in the broad spectrum penicillins (J01CA) consumption (2,31; 2,11; 1,97; 1,82). In 2019 their consumption was the lowest ever (1,75 DDD/TID). However, consumption of the class J01CR (combinations with inhibitors) has been increasing over the last four years (Table 1, Figure 1). On the other hand, consumption of narrow spectrum penicillins (J01CE) has

had a decreasing trend for a few years, while the consumption of Beta-lactamase resistant penicillins (J01CF) has been very low for years although they are most effective for MSSA infections.

Consumption of the first generation of cephalosporins (J01DB and J01DC) is decreasing, but consumption of the third generation cephalosporins (J01DD) is on the increase. Consumption of second generation cephalosporins is similar to the previous year (Table 1).

Since 2015 there has been a decreasing trend in the consumption of tetracyclines (J01AA), and in the last year it was the lowest ever (0,92 DDD/TID) (Table 1). However, Nitrofurantoin (J01XE) has had an increasing consumption in the last few years. Fosfomycin (J01XX) consumption is similar to the previous year.

In 2019, the outpatient antibiotic consumption accounted for 90% of total antibiotic consumption, which is similar to the one recorded in the previous years. Ambulatory consumption in 2019 (16,94 DDD/TID) was lower when compared to the previous year (17,00 DDD/TID).

Table 5 and Figure 4 show the consumption of the most frequently used antibiotics (“the top list”) and is the same as in the previous year. The most used are combinations of broad spectrum penicillins with inhibitors, then broad spectrum penicillins (amoxicillin), second generation cephalosporins (cefuroxime axetil), macrolides (azithromycin) and tetracyclines (doxycycline).

Antibiotic consumption is also analysed by quarters (Table 6, Figure 5) and is the same as in the previous years. Antibiotic consumption is higher in the first (4,86 DDD/TID) and the last (4,41 DDD/TID) quarter in the year, reflecting the higher incidence of respiratory tract infections. That is a worrying fact because respiratory tract infections are mostly of viral origin and therefore not frequently an indication for antibiotic therapy.

Table 7 and Figure 6 show “top five diagnosis” i.e. the most frequent indications for prescribing antibiotics. Among these, four are related to respiratory tract infections.

The outpatient antibiotic consumption accounts for 90% of total antibiotic consumption. Penicillins and cephalosporins together make up 62% of outpatient antibiotic consumption. Penicillins make up 47 % of consumption and the consumption of the broad spectrum antibiotics is the highest in this class. In Croatia there is an increasing trend of broad spectrum antibiotic consumption while the consumption of narrow spectrum antibiotics is decreasing. There is also an increasing trend in cephalosporins consumption. The direct side effect of antibiotic treatment is antibiotic resistance.

**Tablica 1. / Table 1.**

**Izvanbolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)**  
**Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID)**

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2009	2010	2011	2012 *	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
JO1AA	Tetraklini Tetracyclines	1,66	1,15	1,39	1,19	1,19	1,12	1,14	1,02	1,00	0,98	0,93
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	2,52	2,04	1,88	1,83	1,98	2,03	2,31	2,11	1,97	1,82	1,75
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	1,12	0,91	0,88	0,82	0,79	0,72	0,46	0,55	0,51	0,48	0,45
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01
JO1CR	Kombinacije s beta- laktamaza inhibitorima Combinations with inhibitors	3,57	3,70	3,95	5,09	5,00	5,20	5,31	5,22	5,34	5,53	5,68
JO1DB	Cefalosporini I gen. cephalosporins	1,28	1,05	0,84	0,79	0,77	0,72	0,66	0,60	0,47	0,38	0,35
JO1DC	Cefalosporini II gen. cephalosporins	1,77	1,59	1,26	1,95	1,77	1,85	1,85	1,69	1,67	1,73	1,72
JO1DD	Cefalosporini III gen. Cephalosporins	0,86	0,82	0,77	0,79	0,45	0,24	0,23	0,20	0,33	0,41	0,49
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	1,03	0,87	0,73	0,67	0,67	0,65	0,63	0,59	0,55	0,50	0,49
JO1F	Macrolides, lincosamides	3,43	3,04	2,63	2,97	2,80	2,91	3,10	2,71	2,75	2,83	2,79
JO1G	Aminoglikozidi Aminoglycosides	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,04	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00 4
JO1MA	Fluorokinoloni Fluoroquinolones	1,41	1,31	1,32	1,49	1,47	1,50	1,50	1,49	1,50	1,48	1,36
JO1XE	Nitrofurantoin	0,72	0,69	0,60	0,68	0,72	0,79	0,83	0,88	0,68	0,76	0,83
J01XX	Fosfomycin	-	-	-	-	-	-	-	0,004	0,05	0,08	0,08
<b>UKUPNO TOTAL</b>		<b>19,4 0</b>	<b>17,20</b>	<b>16,5 0</b>	<b>18,30</b>	<b>17,6 0</b>	<b>17,80</b>	<b>18,0 0</b>	<b>17,10</b>	<b>16,8 0</b>	<b>17,00</b>	<b>16,9 4</b>

\*Do 2012.g.izvor podataka su bile veledrogerije, počevši s 2012.g. izvor podataka je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje / Until 2012 wholesaler 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, počevši 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 2./Table 2.****Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)***Hospital antibiotic consumption (DDD/TID)*

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	200 8	200 9	201 0 *	201 1	201 2**	201 3	201 4	201 5	201 6	201 7	201 8	201 9
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	0,04
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	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	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	0,04
JO1CR	Kombinacije s beta- laktamaza 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	0,42
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	0,10
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	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	0,17
JO1DH	Carbapenems	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,06	0,06	0,08	0,07	0,08
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	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	0,18
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	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	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	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	0,12
JO1XE	Nitrofurantoin	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
JO1XX	Fosfomycin	-	-	-	-	-	-	-	-	0,00 1	0,02	0,02	0,02
<b>UKUPNO TOTAL</b>		<b>1,38</b>	<b>1,29</b>	<b>1,59</b>	<b>1,69</b>	<b>1,75</b>	<b>1,58</b>	<b>1,65</b>	<b>1,70</b>	<b>1,65</b>	<b>1,74</b>	<b>1,80</b>	<b>1,85</b>

\* Do 2010.g. korišteni su podaci dobiveni putem veleprodajnika, a počevši od 2010.g. podaci iz bolničkih ljekarni / Until 2010 wholesales data were used and starting in 2010 hospital pharmacy data were used

\*\* Do 2012.g. korišten je popis stanovništva iz 2001, počevši 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

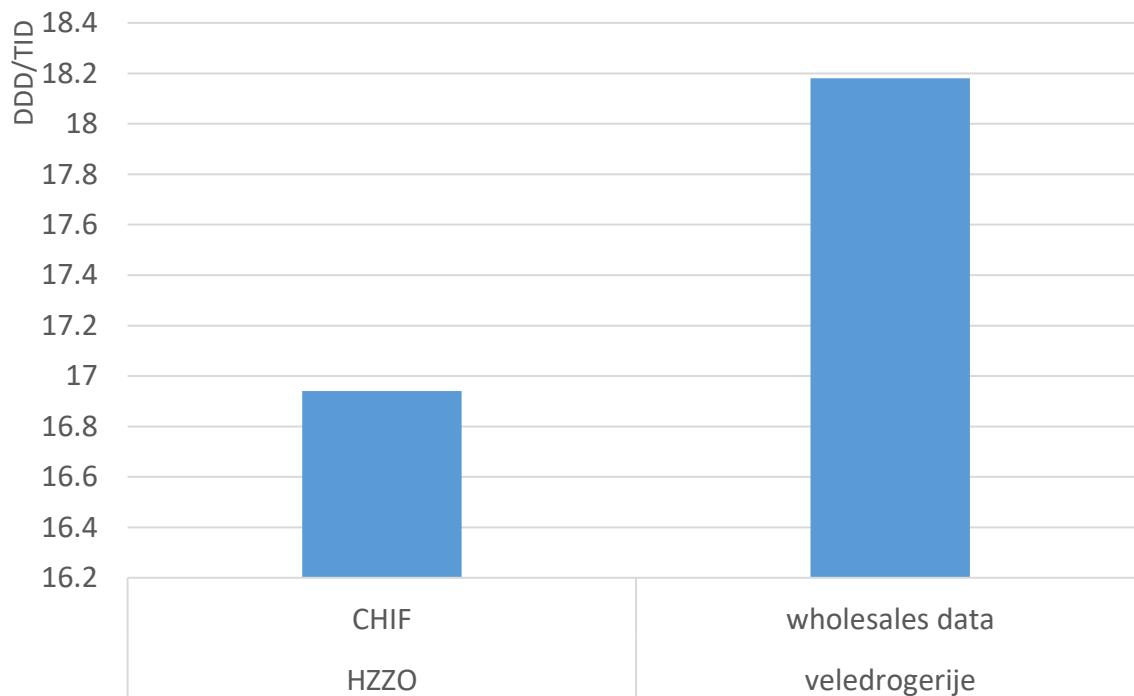
**Tablica 3./Table 3.**

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

	HZZO CHIF	veledrogerije wholesales data
DDD	26486080,78	28437004,65
DDD/TID	16,94	18,18

**Slika 2. / Figure 2.**

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



**Tablica 4./Table 4.**

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

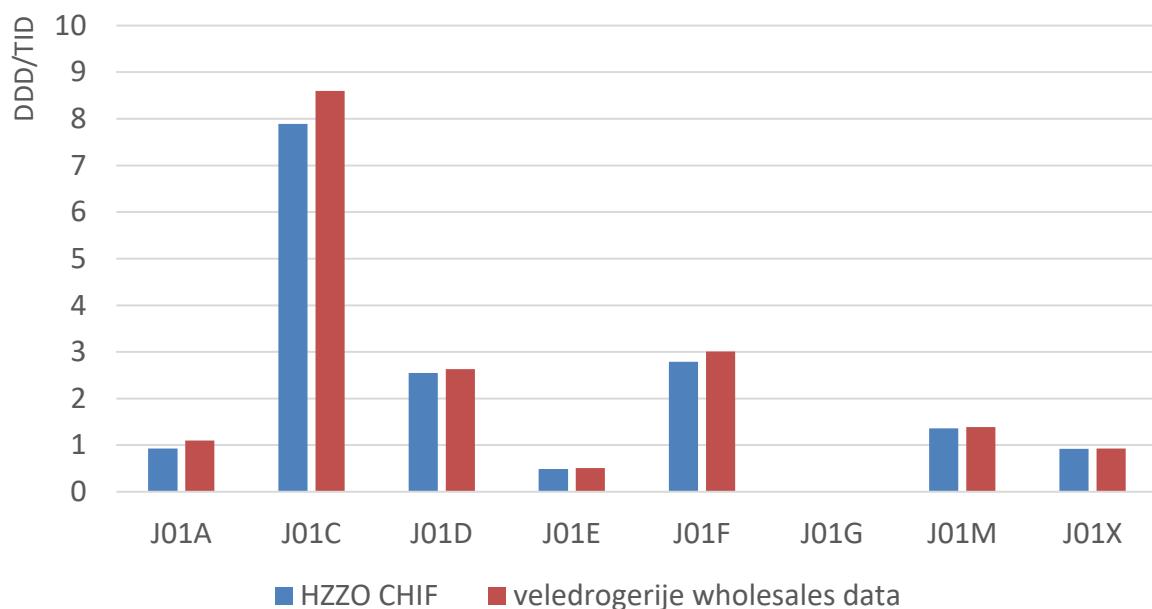
*Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID) by class, comparison between CHIF data and wholesales data*

DDD/TID	HZZO CHIF	veledrogerije wholesales data
J01A	0,93	1,10
J01C	7,89	8,60
J01D	2,55	2,63
J01E	0,49	0,51
J01F	2,79	3,01
J01G	0,00	0,01
J01M	1,36	1,39
J01X	0,92	0,93

**Slika 3./Figure 3.**

**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 5. / Table 5.**

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

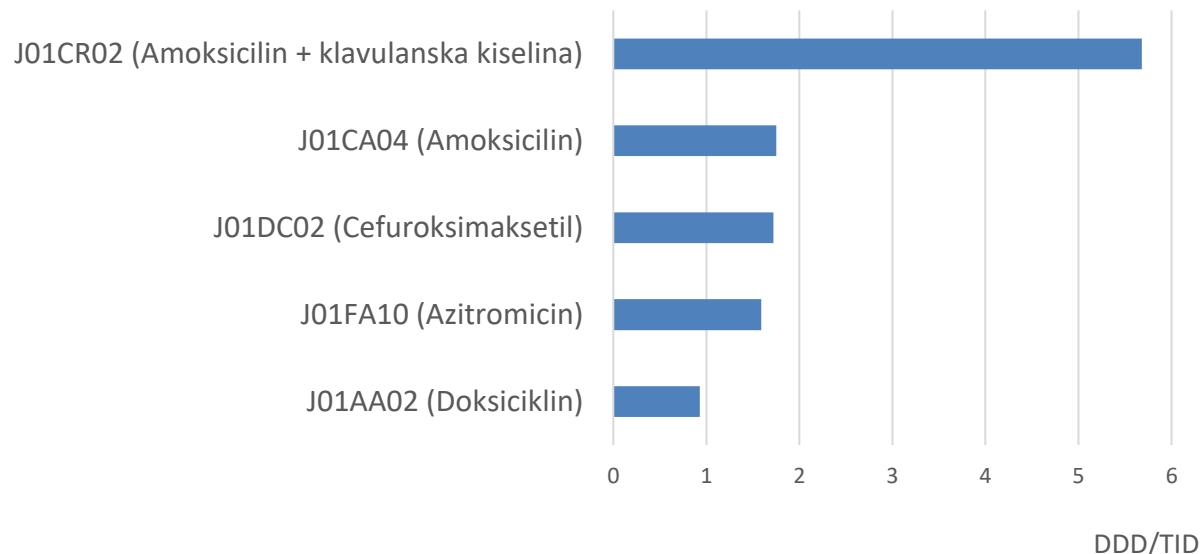
*Ambulatory antibiotic consumption („top 5“ antibiotics- DDD/TID); origin of data-CHIF*

klasa	DDD/TI D
J01CR02 (Amoksicilin + klavulanska kiselina)	5,68
J01CA04 (Amoksicilin)	1,75
J01DC02 (Cefuroksimaksetil)	1,72
J01FA10 (Azitromicin)	1,59
J01AA02 (Doksiciklin)	0,93

**Slika 4. / Figure 4.**

**Ambulantna potrošnja antibiotika („top 5“ antibiotika – DDD/TID), izvor podataka – HZZO**

*Ambulatory antibiotic consumption („top 5“ antibiotics- DDD/TID); origin of data-CHIF*



**Tablica 6 / Table 6.**

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

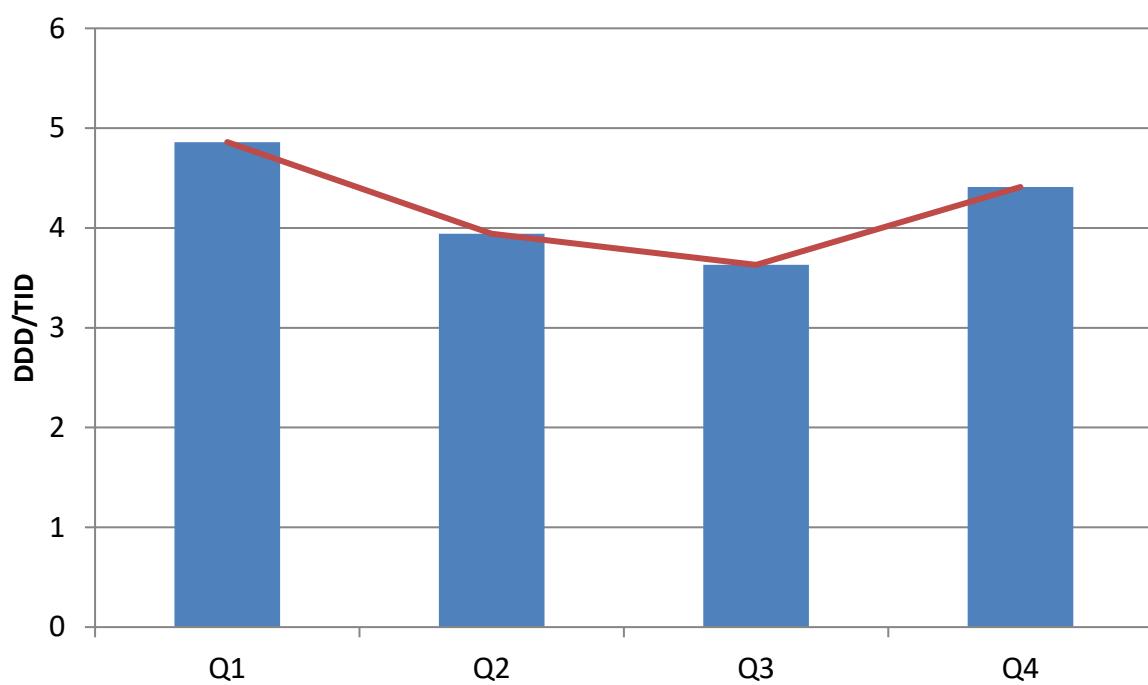
*Ambulatory antibiotic consumption – by quarters DDD/TID; origin of data-CHIF*

kvartal	DDD/TID
I	4,86
II	3,94
III	3,63
IV	4,41

**Slika 5. / Figure 5.**

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

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



**Tablica 7. / Table 7.**

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

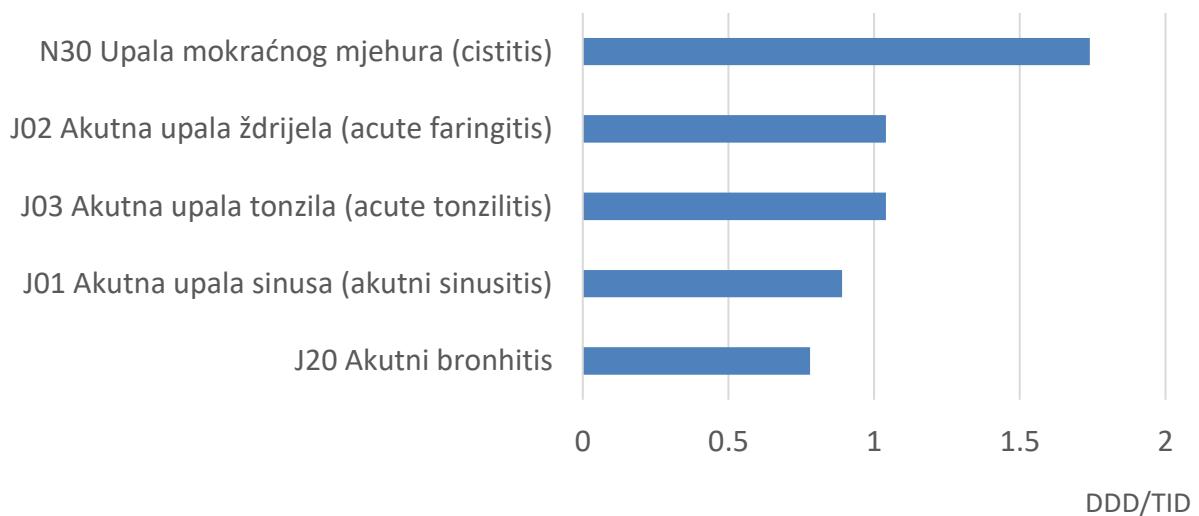
*Ambulatory antibiotic consumption „top 5“ diagnosis – DDD/TID, origin of data-CHIF*

MKB dijagnoza	DDD/TID
N30 Upala mokraćnog mjeđura (cistitis)	1,74
J02 Akutna upala ždrijela (acute faringitis)	1,04
J03 Akutna upala tonzila (acute tonsilitis)	1,04
J01 Akutna upala sinusa (akutni sinusitis)	0,89
J20 Akutni bronhitis	0,78

**Slika 6. / Figure 6.**

**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

Bolnička potrošnja antibiotika prati se od samog početka odvojeno od ambulantne potrošnje (tablica 2). Prvih godina podaci su dobiveni samo putem veledrogerija. Zadnjih deset godina bolnička potrošnja se prati iz dva izvora i to putem veledrogerija i bolničkih ljekarni. Podaci o potrošnji antibiotika izraženi u paketima ili komadima dobiveni iz bolničkih ljekarni uz administrativne podatke o broju bolničkoopskrbnih dana i broju primitaka omogućuju nam izračunavanje potrošnje izražene u definiranim dnevnim dozama (DDD) na 100 bolničkih dana (DDD/100 BOD).

Podaci se prikupljaju za čitavu bolnicu i odvojeno za jedinice intenzivnog liječenja (JIL) i to prema vrstama (mješoviti, kirurški, internistički, pedijatrijski i dr.). Izračunavanje potrošnje na 100 bolničkih dana značajno izoštrava sliku potrošnje na način da se detaljnije i preciznije može pratiti kretanje potrošnje na razini pojedinačne bolnice i na nacionalnoj razini. Od 2011.godine u praćenje bolničke potrošnje uključena je i potrošnja antibiotika u dnevnim bolnicama, a denominatoru su uz bolničke dane pridruženi terapijski dani dnevne bolnice.

Bolnička potrošnja antibiotika u 2019. godini izražena u DDD/TID prikazana je u tablici 2, za što je korišten denominator prema popisu stanovništva iz 2011.godine. U tablici 8 i na slici 7 usporedno su prikazani podaci od 2014. godine dobiveni iz oba izvora. Svake godine potrošnja iz bolničkih ljekarni je nešto viša u odnosu na podatke dobivene iz veledrogerija, osim u 2015. godini kada je potrošnja antibiotika izračunata prema podacima dobivenim od veledrogerija za 0,04 DDD/100 BOD bila viša. Razlika potrošnje u 2019. godini je iznimno niska i iznosi 0,09 DDD/TID u korist podataka dobivenih iz bolničkih ljekarni (tablica 8; slika 7).

Za 2019.godinu sve bolnice (ukupno 68) su poslale podatke o bolničkoj potrošnji antibiotika. Uobičajeni način slanja podataka je elektronskim putem na adresu [iskra.antibiotici@gmail.com](mailto:iskra.antibiotici@gmail.com). Nakon obrade podaci se vraćaju svakoj bolnici na provjeru i potvrdu zajedno s podacima o ukupnoj potrošnji i prema klasama antibiotika u prethodnim godinama za usporedbu.

Najbolja opcija za dostavljanje podataka je elektronskim putem iz informatičkih sustava bolničkih ljekarni, što je u 2019. godini učinilo samo pet bolnica. Iako se radi o jednostavnom i sigurnom načinu dostave podataka s minimalnom mogućnošću pogreške tijekom daljnje obrade vrlo je mali broj bolnica koji podatke dostavljaju na taj način. I ovom prilikom potičemo sve bolnice da koriste takav način slanja podataka o bolničkoj potrošnji iz bolničkih ljekarni.

Bolnička potrošnja antibiotika izražena u definiranim dnevnim dozama (DDD/100BOD) kontinuirano raste, tako da je u 2019. godini zabilježena najviša do sada 42,05 (tablica 9; slika 8).

U 2019. godini najviše raste potrošnja beta laktamskih antibiotika, penicilina za 0,62 DDD/100 BOD i cefalosporina za 0,68 DDD/100 BOD. Porasla je i potrošnja drugih klase antibiotika, kao što su tetraciklini (0,07 DDD/100 BOD); skupina makrolid-linkozamid-streptogramin (0,43 DDD/BOD); skupina kinolona (0,02 DDD/100 BOD). Zaustavljen je trend pada potrošnje klase aminoglikozida, tako da nakon pet godina kontinuiranog trenda opadanja potrošnje bilježimo lagani porast u odnosu na prethodnu godinu (0,03 DDD/100 BOD). Najveći pad potrošnje bilježi se u skupini ostali antibiotici (J01X) za 0,48 DDD/100 BOD, koja je u prethodnoj godini značajno porasla u odnosu na prijašnje razdoblje. U bolničkoj potrošnji najveći udio čini klasa cefalosporina, praćena klasom penicilina. Na trećem mjestu po potrošnji se nalazi klasa kinolona, zatim klasa ostali antibiotici te skupina aminoglikozida. Najmanju potrošnju bilježi skupina sulfonamida i tetraciklina koje su na začelju (tablica 10, slika 9).

Prvih peta antibiotika u bolničkoj potrošnji ostalo je isto kao i prethodne dvije godine, tako da je na prvom mjestu koamoksiklav, slijedi ga cefuroksimaksetil, zatim ciprofloksacin. Na četvrtom mjestu je ceftriakson koji je preskočio metronidazol, koji je zauzeo peto mjesto za razliku od prethodne godine. (tablica 11; slika 10)

Obzirom na promjene definiranih dnevnih doza za devet antibiotika od 2018. godine bolnička potrošnja u ovoj Publikaciji je obrađena u skladu s tim izmjenama. Od 2018. godine je preračunata potrošnja na način da su korišteni novi DDD za svaku bolnicu, što je prikazano u tablicama i na slikama po skupinama bolnica, a kako bi se omogućila usporedba. Obzirom da se od 2018. godine izvršio obračun potrošnje antibiotika koristeći nove vrijednosti DDD-a za devet antibiotika u mogućnosti smo pratiti trendove potrošnje za svaku bolnicu kroz tri godine.

Podatke o potrošnji antibiotika dostavilo je 13 **kliničkih ustanova** (tablica 12, slika 11). Raspon potrošnje se kretao od 30,7 do 122 DDD/100 BOD, ovisno o profilu kliničke ustanove. Kod osam (u prethodnoj godini 5) kliničkih ustanova (K01; K04; K05; K06; K08; K09; K13; K14;) se uočava porast u potrošnji antibiotika. Samo dvije (K03; K15) klinike su zabilježile pad potrošnje antibiotika, dok se kod dvije klinike (K02; K11) potrošnja razlikuje za manje od 1 DDD/100BOD. Klinika 9, koja je u prethodnoj godini zabilježila najveći skok u potrošnji nastavlja s porastom potrošnje antibiotika (25,6; 35,8; 42,6 DDD/100BOD) i u 2019. godini. Potrošnja po pojedinim klasama antibiotika za svaku kliniku prikazana je u tablici 12 i na slici 11.

U tablici 13 i na slici 12 prikazana je potrošnja u klinikama u tri zadnje godine u skladu s novim DDD za 9 antibiotika, koje smo opisali u Publikaciji za 2018. godinu. Za svaku kliniku uočavaju se trendovi potrošnje.

Najhomogeniju skupinu bolnica čine **opće bolnice**, njih 22, koje se međusobno mogu uspoređivati po potrošnji antibiotika. Potrošnja antibiotika u općim bolnicama se kreće u širokom rasponu od 40,7 do 79 DDD/100 BOD, što odražava velike razlike u propisivanju antibiotika u ovoj skupini bolnica (tablica 14, slika 13).

Potrošnja antibiotika u samo dvije bolnice (O02 i O19) se kreće u najnižem rasponu potrošnje između 41 i 50 DDD/100 BOD u odnosu na prethodnu godinu kada se pet bolnica kretalo u tom rasponu potrošnje. Deset bolnica bilježi potrošnju u rasponu od 51 - 60 DDD/100 BOD, isto kao i prethodne godine. Pet bolnica troši od 61 do 70 DDD/100 BOD, a pet bolnica je u skupini s najvišom potrošnjom koja se kreće od 71 do 80 DDD/100 BOD. Petnaest općih bolnica je povećalo potrošnju (prošle godine 11), dok su samo tri bolnice smanjile potrošnju, a četiri troše kao i prethodne godine (razlika < 1 DDD/100 BOD).

Na slici 13 je prikazana potrošnja u općim bolnicama prema pojedinim klasama antibiotika u 2019. godini. U tablici 15 i na slici 14 prikazana je potrošnja u općim bolnicama u trogodišnjem period s trendovima potrošnje.

Potrošnja antibiotika u **psihijatrijskim bolnicama** kreće se od 1,5 do 12,9 DDD/100 BOD (tablica 16). Na slici 15 prikazana je potrošnja po klasama antibiotika u psihijatrijskim bolnicama. U 2019. godini u dvije psihijatrijske bolnice (P04; P08) uočava se porast potrošnje, dok je u dvije bolnice potrošnja u padu (P06; P07). Kod četiri bolnice nema promjena u potrošnji u zadnje dvije godine. U tablici 17 i na slici 16 prikazana je potrošnja u psihijatrijskim bolnicama u zadnje tri godine s vidljivim trendovima potrošnje.

**Specijalne bolnice** su podijeljene u dvije velike grupe s obzirom na njihov profil rada i kao takve bilježe veliki raspon u potrošnji antibiotika. U prvoj skupini nalazi se 10 bolnica, koje su namijenjene liječenju (akutnom/kroničnom), dok je u drugoj skupini 14 ustanova namijenjeno rehabilitaciji. U prvoj skupini ustanova raspon potrošnje antibiotika se kreće od 6,9 do 80,4 DDD/100 BOD. Četiri bolnice bilježe porast potrošnje. U skupini specijalnih bolnica namijenjenih rehabilitaciji kretanje potrošnje antibiotika je od 0,9 do 12,1 DDD/100 BOD (tablica 19, slika 18) te svega dvije imaju zabilježen porast potrošnje. Na slici 17 prikazana je potrošnja antibiotika po klasama u 2019.godini. U tablici 19 i na slici 18 prikazana je potrošnja u specijalnim bolnicama u zadnje tri godine.

Potrošnja antibiotika u bolnicama linearno raste, te je u 2019 godini dosegnula najvišu vrijednost. Uz rad na području bolničkih infekcija nužno je da zaživi Program rukovođenog antimikrobnog liječenja (ATB stewardship), kako bi racionalnom potrošnjom antibiotika uspijeli kontrolirati razvoj i širenje rezistencije bakterija na antibiotike te na taj način sačuvati učinkovitost te vrijedne skupine lijekova neophodne za uspjeh u liječenju.

## **Antibiotic consumption in Croatian hospitals**

Antibiotic consumption in Croatian hospitals is monitored separately from outpatient consumption (Table 2). In the last ten years antibiotic consumption has been monitored using two sources of data, hospital pharmacies and wholesales data, and up until then only wholesales data was available for surveillance. To calculate hospital antibiotic consumption, it is necessary to obtain essential administrative data (number of bed days, number of admissions) so the data on antibiotic consumption can be expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed days. Data is collected separately for the whole hospital and intensive care units (mixed, surgical, intern, pediatrics and other). Data on consumption can be expressed in defined daily doses (DDD) per 100 bed days, which is a more reliable indicator, and enables more detailed and precise surveillance of antibiotic consumption, not only for individual hospitals but also on the national level. Since 2011 antibiotics used in day hospitals have been included in overall hospital antibiotic consumption and the number of day hospital therapy days was added to the number of hospital bed days in a denominator.

The overview of the hospital consumption in 2019 is shown in Table 2. Data from Census 2011 has been used as a denominator. Table 8 and Figure 7 show parallel data on antibiotic consumption obtained from wholesale and hospital pharmacies since 2014. As in previous years, the data obtained for 2018 does not entirely match, depending on which source it comes from (0,15 DDD/TID). Data from hospital pharmacies show higher antibiotic consumption.

In 2019 all hospitals (68) sent their data on antibiotic consumption electronically to [iskra.antibiotici@gmail.com](mailto:iskra.antibiotici@gmail.com). After processing, each hospital received the processed data to check and compare with the results for previous years.

The best option for data sending is directly from pharmacy information systems, and five hospitals used this method. That is a simple and secure way to send data and possible errors during processing are minimal. We recommend that way of sending data.

In 2019 the hospital antibiotic consumption expressed in defined daily doses per 100 bed days amounted to 42,05 (Table 9, Figure 8), and is the highest ever.

In 2019 there was an increase in the consumption of beta-lactam antibiotics (for penicillins consumption is higher for 0,62 DDD/BD and cephalosporins for 0,68 DDD/BD). There was an increase in consumption of tetracyclines (J01A), macrolide/lincosamides (J01F), quinolones (J01M). Moreover, there was an increase in consumption of aminoglycosides (consumption is higher for 0,03 DDD/BD). There was a decrease in the consumption of other antibiotics (J01X), which was lower for 0,48 DDD/BD. The consumption of cephalosporins and penicillins is on the first place. The class of quinolones (J01M) is the third most common class of antibiotics with class “other” and aminoglycosides following. The consumption of sulfonamides and tetracyclines is very low. (Table 10; Figure 9).

The consumption of the most frequently used antibiotics is the same as in the previous year. In the first place are amoxicillin and clavulanic acid, then cefuroxime axetil and ciprofloxacin, with metronidazole and ceftriaxone following (Table 11; Figure 10).

Since 2018 there have been some changes in defined daily doses for nine antibiotics, so we used new data to show antibiotic consumption in this Publication. New DDDs for each hospital have been used, as shown in all tables and figures, so as to compare consumption with previous year.

Thirteen tertiary care hospitals sent their data on antibiotic consumption (Table 12; Figure 11), and their consumption ranges from 30,7 to 122 DDD/100 BD. The differences in consumption reflect different hospital profiles. In eight clinics (K 01; K 04; K 05; K 06; K 08; K 09; K13; K 14) there has been an increase in antibiotic consumption, while in only two clinics there has been a decrease (K 03; K 15). In

two clinics (K 02; K11) the difference in consumption is less than 1 DDD/BD. Last year K 09 had the highest leap in consumption and this increasing trend in antibiotic consumption is also seen in 2019 (25,6; 35,8; 42,6 DDD/BD). Table 13 and Figure 11 show antibiotic consumption by classes. Table 13 and Figure 12 show antibiotic consumption according to new DDDs over the last three years.

The group consisting of 21 general hospitals is the most homogeneous group, so their data on antibiotic consumption can be easily compared. Antibiotic consumption in general hospitals ranges from 40,7 to 79 DDD/100 BD, which reflects quite different approaches in prescribing of antibiotics (Table 14; Figure 13). There are only two hospitals (O 02 and O19) with a consumption range between 41-50 DDD/100 BD. Last year there were five hospitals in this group. Ten hospitals have a consumption range from 51 to 60 DDD/100 BD. The consumption in five general hospitals varies between 61 and 70 DDD/100 BD. Five hospitals have a consumption range between 71-80 DDD/100 BD. In fifteen general hospitals there was an increase in antibiotic consumption in 2019, and in three hospitals there was a decrease. Four hospitals have had no oscillations in consumption over the last two years. Table 13 shows antibiotic consumption in general hospitals by classes and Table 15 and Figure 14 show antibiotic consumption in the last three years.

Antibiotic consumption in psychiatric hospitals ranges from 1,5 to 12,9 DDD/100 BD (Table 16). Figure 15 shows antibiotic consumption by classes. In 2019, two psychiatric hospitals registered an increase in consumption (P 04; P 0), while two hospitals registered a decreasing trend (P 06; P 07). In four hospitals there have been no oscillations in antibiotic consumption in the last two years. Table 17 and Figure 16 show antibiotic consumption in psychiatric hospitals over the last three years.

Specialized hospitals are divided into two large groups with regard to their patient profile, and they are characterized by a wide range in antibiotic consumption. In the first group there are 10 hospitals where patients (acute/chronic) are treated, while in the other there are 14 rehabilitation facilities. In the first group the consumption ranges from 6,9 to 80,4 DDD/100 BD. Four hospitals registered an increase in antibiotic consumption. In the other group, the range is between 0,9 and 12,1 DDD/100 BD and only two hospitals registered an increase in antibiotic consumption. Table 17 shows antibiotic consumption by classes. Table 19 and Figure 18 show antibiotic consumption in the last three years.

In conclusion, there has been a linear increase in hospital antibiotic consumption which peaked in 2019. Along with further studies in the field of hospital infections, antibiotic stewardship needs to be implemented in all hospitals as soon as possible so as to rationalize the use of antibiotics in order to control the spread of antibiotic resistant bacteria and thus preserve efficiency of this valuable group of medicaments vital for successful treatments.

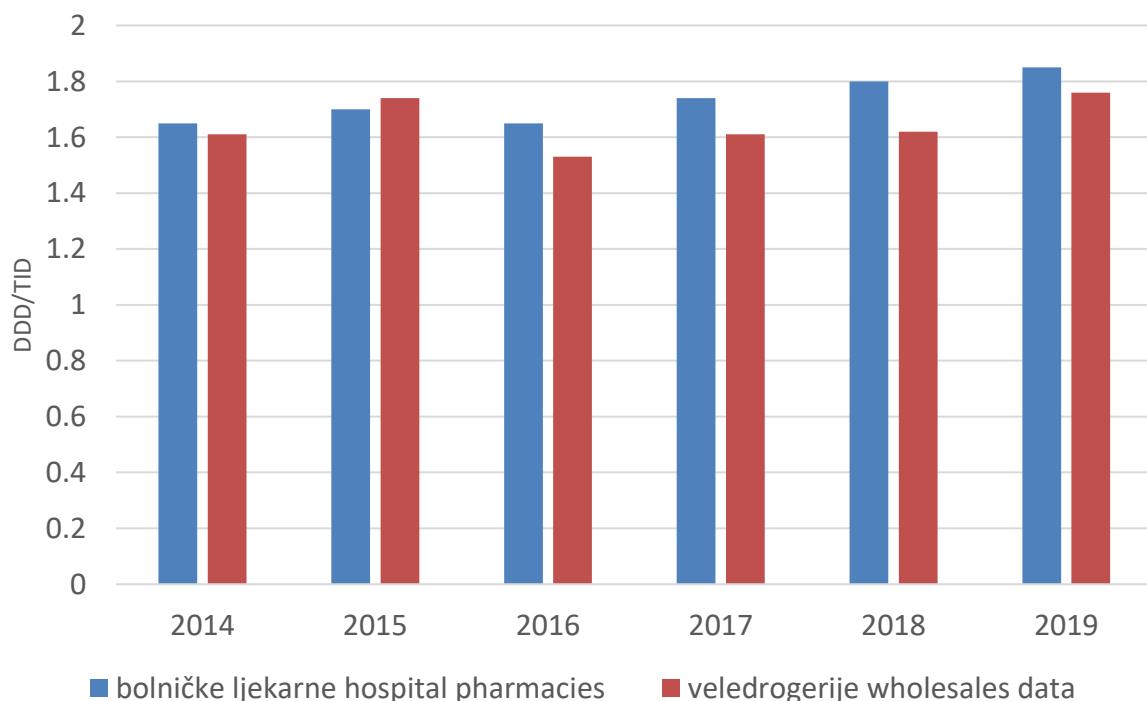
**Tablica 8./ Table 8.**

**Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID) usporedba podataka bolničkih ljekarni i veledrogerija**  
*Hospital antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between hospital pharmacy data and wholesales data*

godina year	bolničke ljekarne hospital pharmacies	veledrogerije wholesales data
2014	1,65	1,61
2015	1,70	1,74
2016	1,65	1,53
2017	1,74	1,61
2018	1,80	1,62
2019	1,85	1,76

**Slika 7./ Figure 7.**

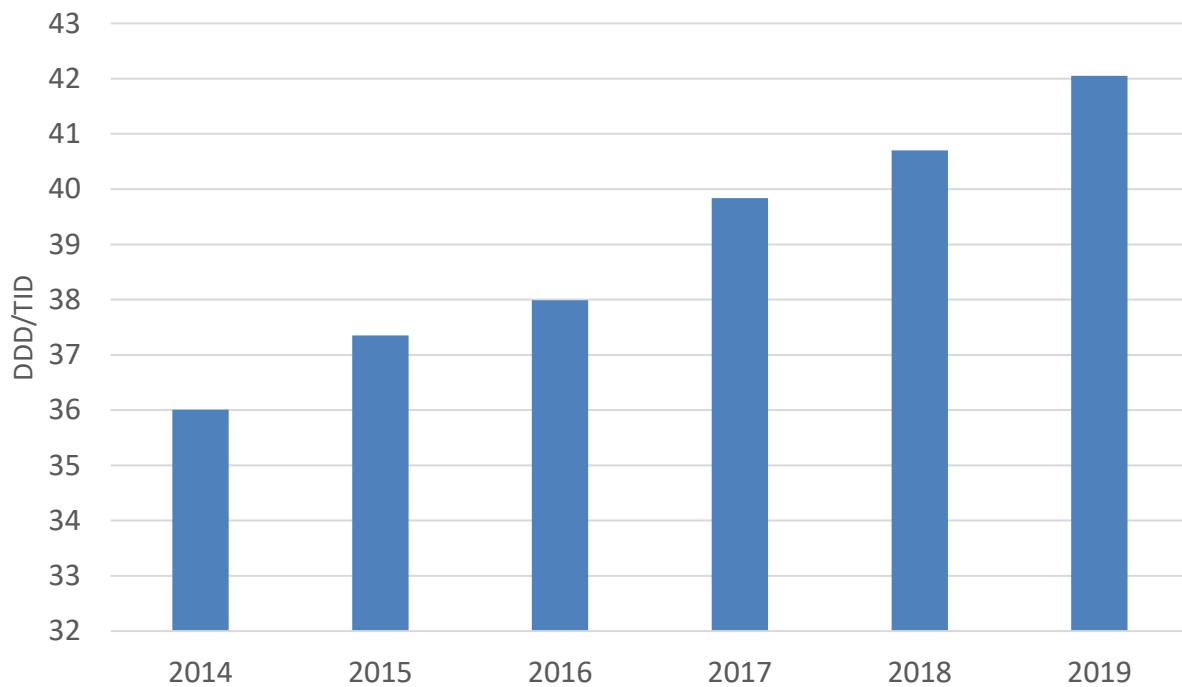
**Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID) usporedba podataka bolničkih ljekarni i veledrogerija**  
*Hospital antibiotic consumption (DDD/TID) comparison between hospital pharmacy data and wholesales data*



**Tablica 9./Table 9.**  
**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
2017	39,84
2018	40,70
2019	42,05

**Slika 8./Figure 8.**  
**Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/100BOD)**  
*Hospital antibiotic consumption (DDD/100 BD)*



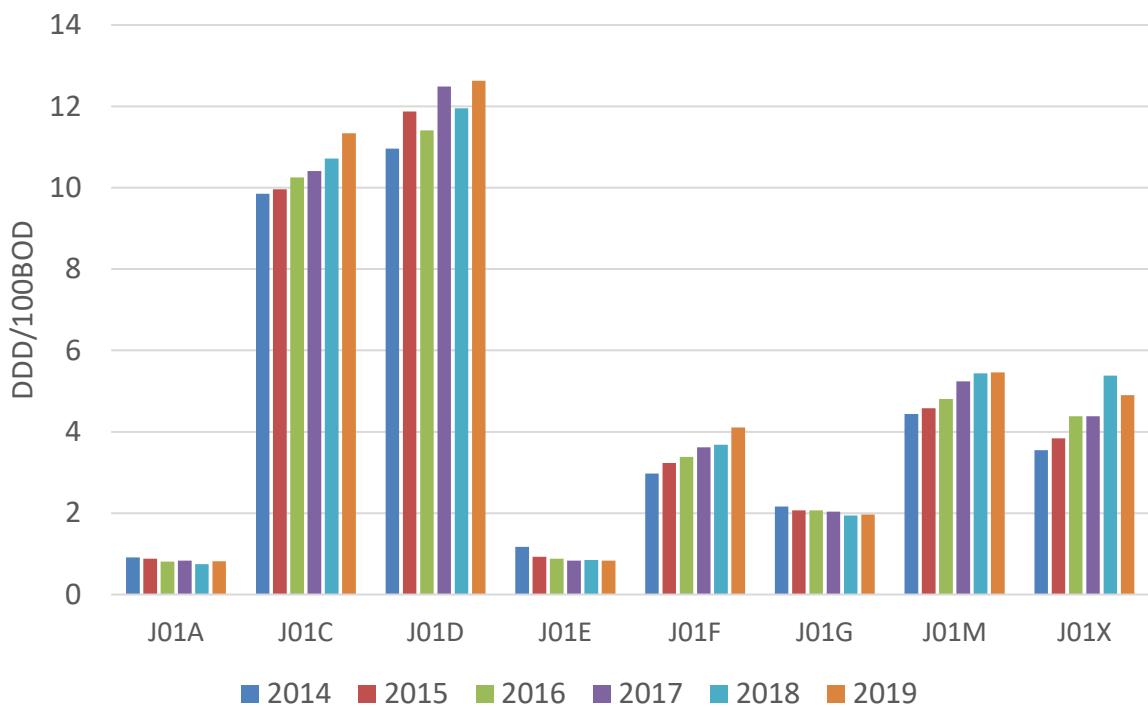
**Tablica 10. / Table 10.**

**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**

Klasa / class	Godina / year					
	2014	2015	2016	2018	2018	2019
J01A	0,91	0,88	0,81	0,83	0,75	0,82
J01C	9,85	9,96	10,25	10,41	10,72	11,34
J01D	10,96	11,87	11,41	12,49	11,95	12,63
J01E	1,17	0,93	0,88	0,83	0,85	0,83
J01F	2,97	3,23	3,38	3,62	3,68	4,11
J01G	2,16	2,07	2,07	2,04	1,94	1,97
J01M	4,44	4,58	4,81	5,24	5,44	5,46
J01X	3,55	3,84	4,38	4,38	5,38	4,90

**Slika 9. / Figure 9.**

**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**



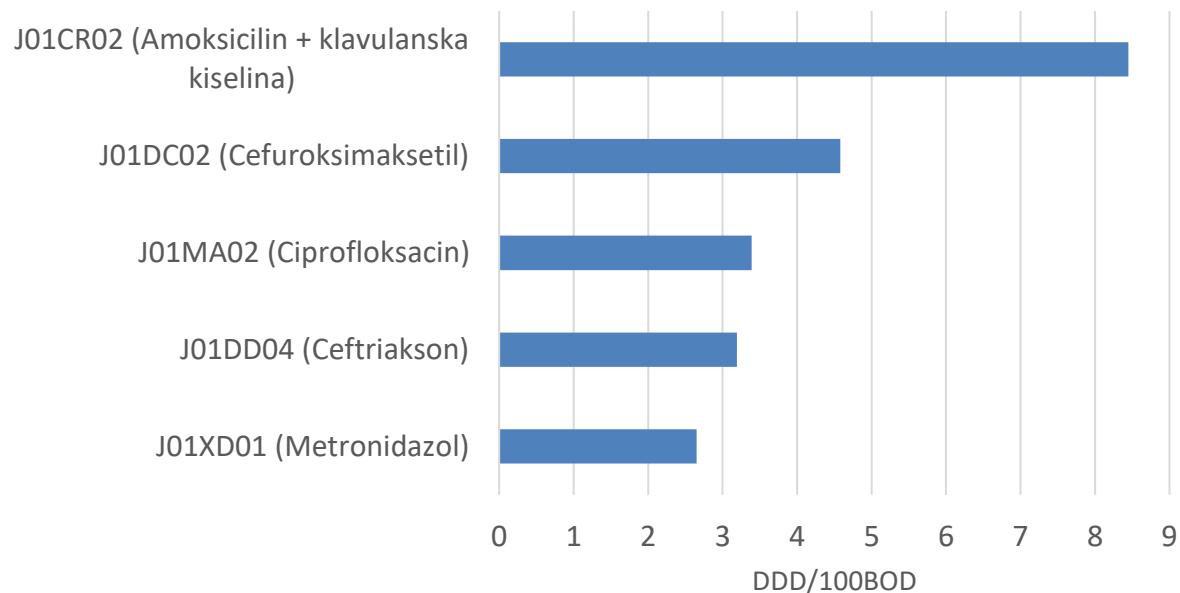
**Tablica 11. / Table 11.**

**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 (Amoksicilin + klavulanska kiselina)	8,45
J01DC02 (Cefuroksimaksetil)	4,58
J01MA02 (Ciprofloksacin)	3,39
J01DD04 (Ceftriakson)	3,19
J01XD01 (Metronidazol)	2,65

**Slika 10. / Figure 10.**

**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**

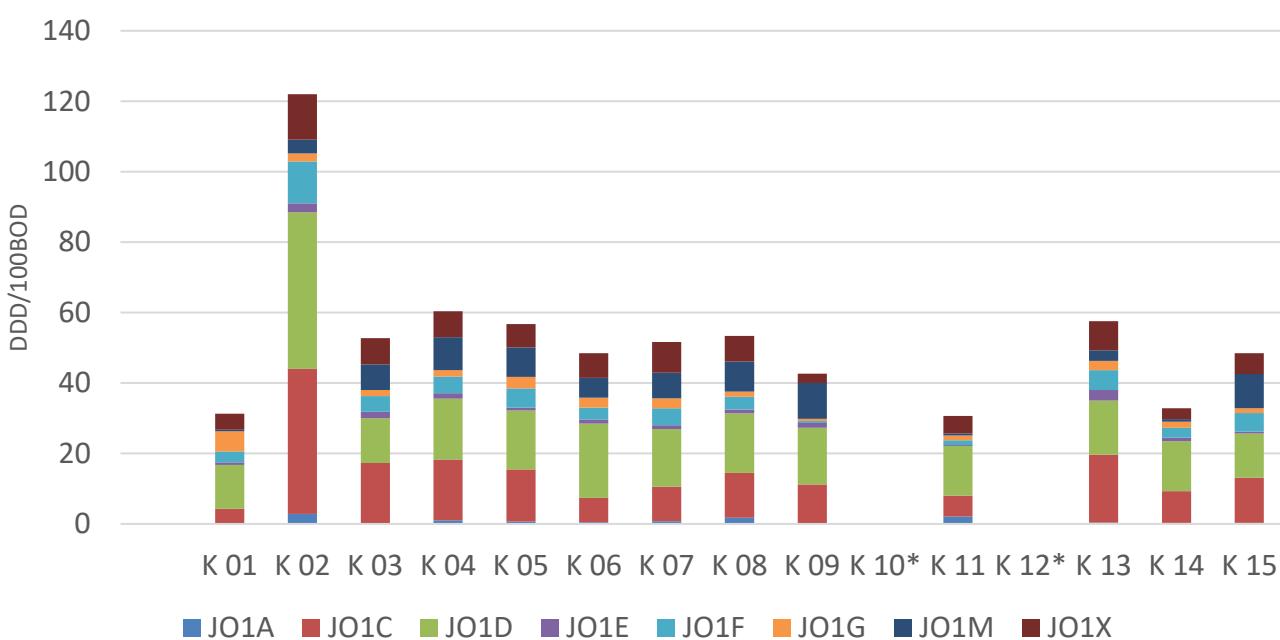


**Tablica 12. / Table 12.**  
**KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.**  
**CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2019**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
K 01	31,3	0,0	4,3	12,4	0,7	3,1	5,7	0,4	4,6
K 02	122,0	2,8	41,2	44,4	2,6	11,9	2,3	3,9	12,9
K 03	52,7	0,2	17,1	12,8	1,8	4,4	1,8	7,3	7,4
K 04	60,4	1,0	17,2	17,3	1,6	4,7	1,8	9,4	7,3
K 05	56,8	0,6	14,9	16,7	0,8	5,5	3,2	8,4	6,6
K 06	48,5	0,5	6,9	21,1	1,2	3,4	2,8	5,6	7,0
K 07	51,7	0,8	9,8	16,4	1,1	4,8	2,8	7,3	8,7
K 08	53,4	1,8	12,7	16,9	1,1	3,6	1,5	8,5	7,3
K 09	42,6	0,0	11,2	16,1	1,4	0,5	0,7	10,2	2,6
K 10*									
K 11	30,7	2,2	5,9	14,1	0,3	1,3	1,4	0,5	5,0
K 12*									
K 13	57,6	0,4	19,3	15,4	3,0	5,6	2,6	3,0	8,3
K 14	32,8	0,3	9,0	14,2	1,0	2,7	1,8	0,8	3,0
K 15	48,5	0,3	12,8	12,5	0,5	5,3	1,3	9,8	5,9

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

**Slika 11. /Figure 11.**  
**KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2007.-2019. CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2007-2019**

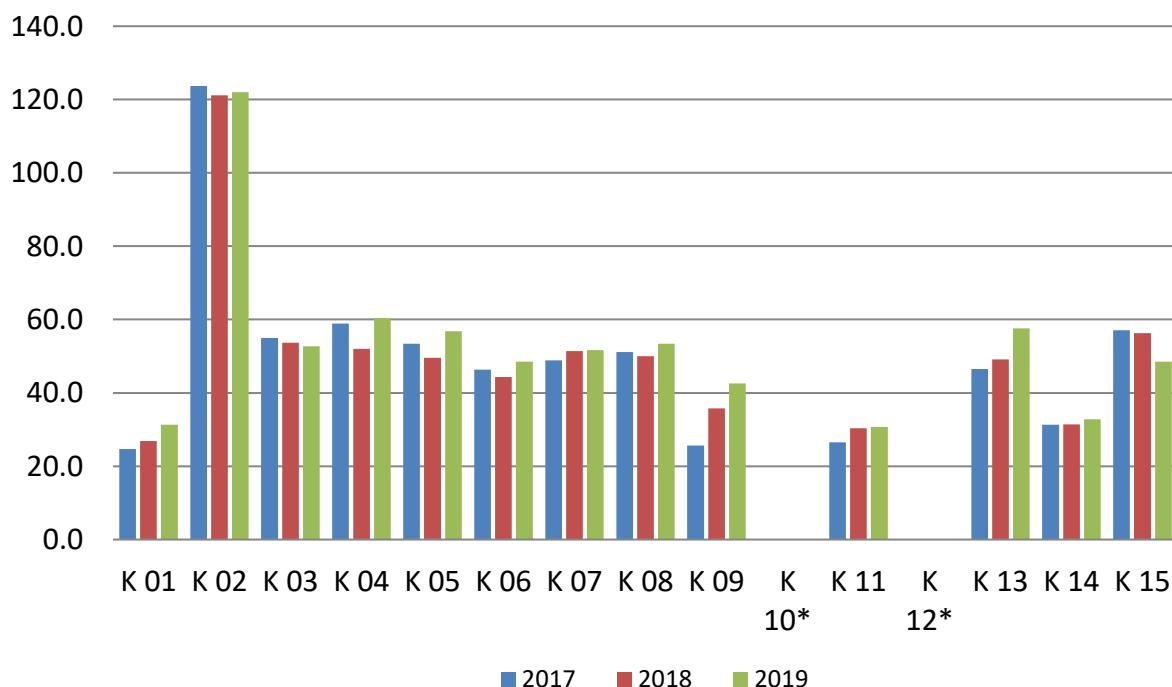


**Tablica 13. / Table 13.**  
**KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017-2019.**  
**CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2019**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD		
	2017	2018	2019
K 01	24,7	26,9	31,3
K 02	123,7	121,2	122,0
K 03	54,9	53,7	52,7
K 04	58,9	52,0	60,4
K 05	53,4	49,6	56,8
K 06	46,4	44,3	48,5
K 07	48,9	51,4	51,7
K 08	51,2	50,0	53,4
K 09	25,6	35,8	42,6
K 10*			
K 11	26,5	30,4	30,7
K 12*			
K 13	46,5	49,1	57,6
K 14	31,3	31,4	32,8
K 15	57,1	56,3	48,5

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

**Slika 12. / Figure 12.**  
**KLINIČKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**  
**CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2019**



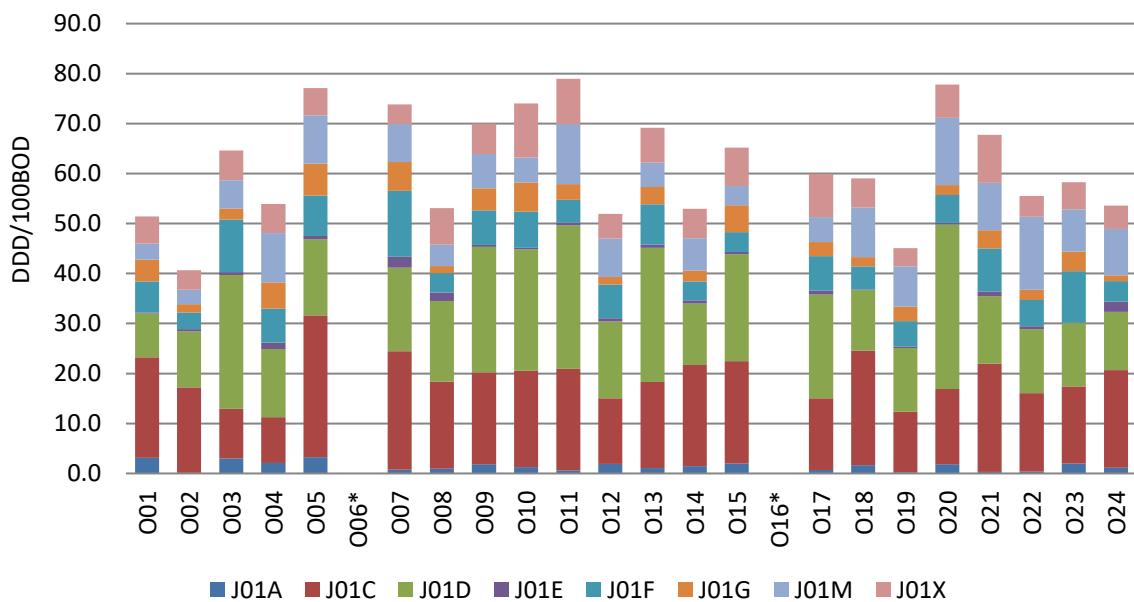
**Tablica 14./Table 14.****OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.****GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2019**

USTANOVNA INSTITUTION	UKUPNO TOTAL	DDD/100 BOD, DDD/100 BD							
		JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
O 01	51,4	3,1	20,1	8,8	0,2	6,3	4,3	3,2	5,5
O 02	40,7	0,1	17,1	11,2	0,4	3,3	1,7	2,9	3,9
O 03	64,6	3,0	9,9	26,8	0,6	10,5	2,3	5,6	6,0
O 04	53,9	2,1	9,2	13,6	1,3	6,8	5,2	9,9	5,8
O 05	77,1	3,3	28,4	15,2	0,7	8,0	6,4	9,7	5,5
O 06*									
O 07	73,8	0,7	23,7	16,7	2,2	13,2	5,8	7,7	3,9
O 08	53,1	0,9	17,4	16,1	1,7	3,9	1,4	4,3	7,3
O 09	70,0	1,8	18,4	25,1	0,4	6,9	4,4	6,9	6,1
O 10	74,0	1,3	19,3	24,2	0,4	7,2	5,8	5,0	10,8
O 11	79,0	0,6	20,3	28,7	0,6	4,6	3,1	12,0	9,1
O 12	51,9	1,9	13,2	15,4	0,6	6,7	1,5	7,7	5,0
O 13	69,2	1,1	17,2	26,9	0,6	8,1	3,5	4,8	7,0
O 14	53,0	1,5	20,2	12,3	0,6	3,8	2,2	6,5	5,9
O 15	65,2	2,0	20,5	21,4	0,4	3,9	5,4	3,8	7,6
O 16**									
O 17	59,9	0,7	14,3	20,7	0,8	7,0	2,8	5,0	8,7
O 18	59,1	1,6	22,9	12,1	0,1	4,6	1,8	10,0	5,8
O 19	45,1	0,2	12,1	12,8	0,3	5,1	2,9	8,1	3,6
O 20	77,8	1,8	15,0	33,0	0,3	5,6	2,0	13,4	6,7
O 21	67,7	0,3	21,7	13,5	0,9	8,7	3,6	9,5	9,6
O 22	55,5	0,4	15,7	12,8	0,6	5,3	2,0	14,6	4,2
O 23	58,3	2,0	15,4	12,6	0,1	10,3	3,9	8,5	5,5
O 24	53,6	1,1	19,5	11,7	2,1	4,1	1,2	9,3	4,7

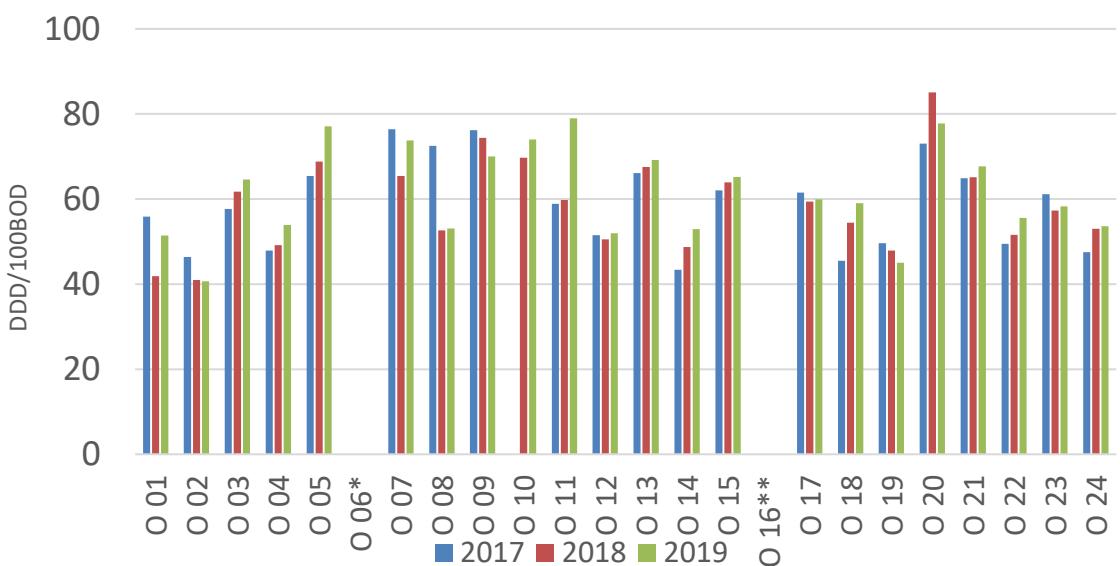
\*premještena u skupinu specijalnih bolnica / transferred to the group of specialized hospitals

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

**Slika 13./Figure 13.**  
**OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.**  
**GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2019**



**Slika 14./Figure 14.**  
**OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**  
**GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2017-2019**



**Tablica 15./ Table 15.**

**OPĆE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**

**GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2019**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD		
	2017	2018	2019
O 01	55,9	41,9	51,4
O 02	46,4	41,0	40,7
O 03	57,7	61,7	64,6
O 04	47,9	49,2	53,9
O 05	65,4	68,8	77,1
O 06*			
O 07	76,4	65,4	73,8
O 08	72,5	52,6	53,1
O 09	76,2	74,4	70,0
O 10		69,7	74,0
O 11	58,9	59,8	79,0
O 12	51,5	50,5	51,9
O 13	66,1	67,5	69,2
O 14	43,4	48,7	53,0
O 15	62,0	63,9	65,2
O 16**			
O 17	61,5	59,4	59,9
O 18	45,5	54,4	59,1
O 19	49,6	47,9	45,1
O 20	73,0	85,1	77,8
O 21	64,9	65,1	67,7
O 22	49,5	51,6	55,5
O 23	61,1	57,3	58,3
O 24	47,5	53,0	53,6

**Tablica 16./ Table 16.**

**PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.**

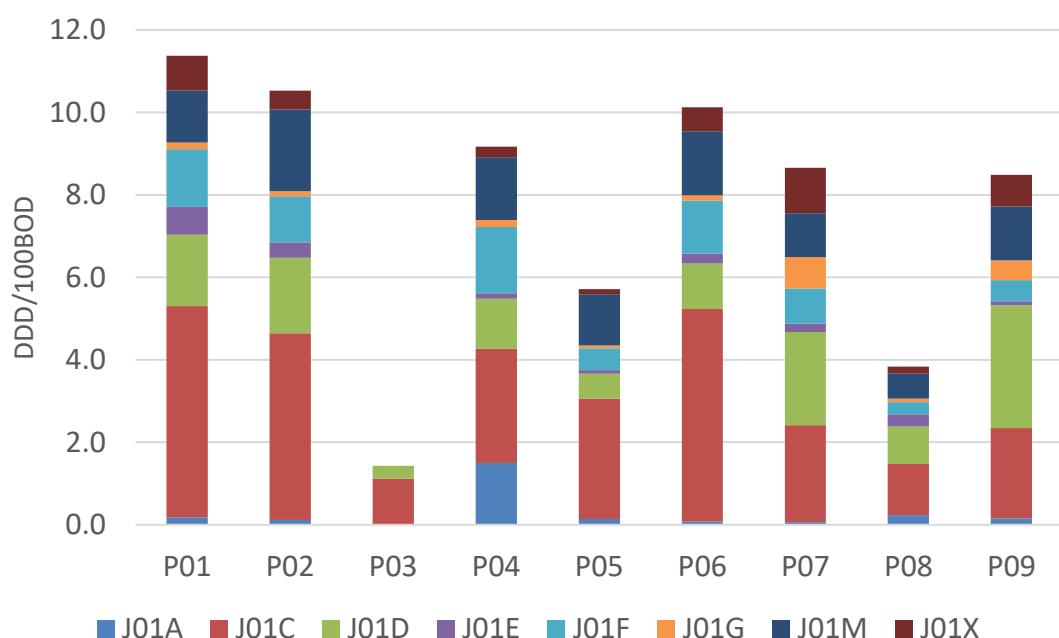
*PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2019*

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

**Slika 15./ Figure 15.**

**PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.**

*PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2019*



**Tablica 17./Table 17.**

**PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**

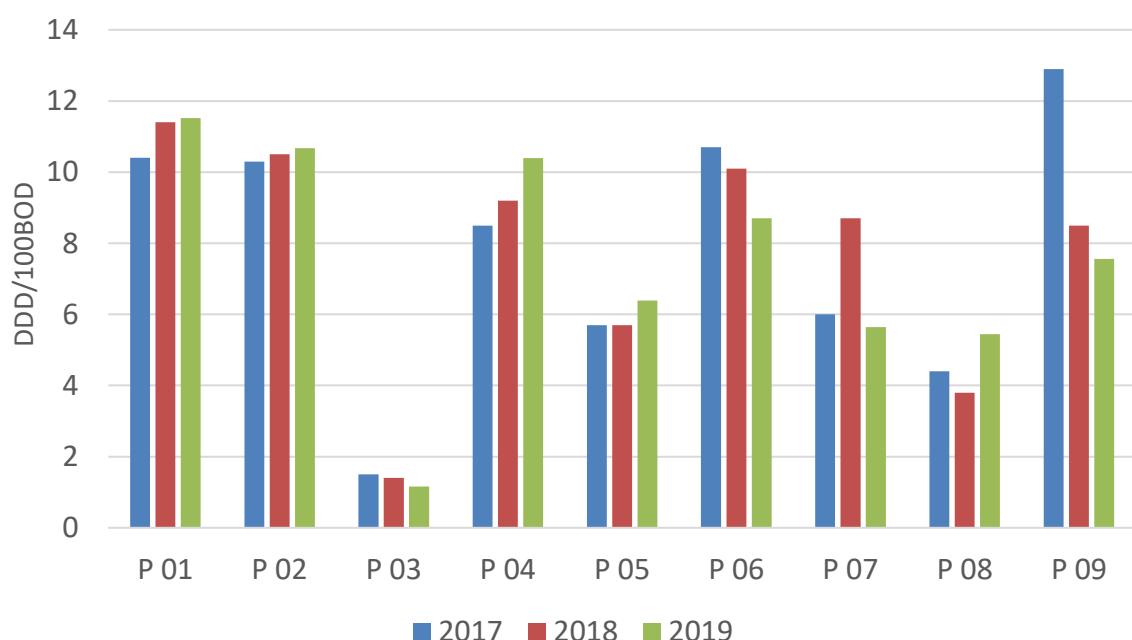
*PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2019*

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100BD		
	2017	2018	2019
P 01	10,4	11,4	11,5
P 02	10,3	10,5	10,7
P 03	1,5	1,4	1,2
P 04	8,5	9,2	10,4
P 05	5,7	5,7	6,4
P 06	10,7	10,1	8,7
P 07	6,0	8,7	5,6
P 08	4,4	3,8	5,4
P 09	12,9	8,5	7,6

**Slika 16./ Figure 16..**

**PSIHIJATRIJSKE USTANOVE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**

*PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2017-2019*



**Tablica 18./Table 18.****SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.***SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2019*

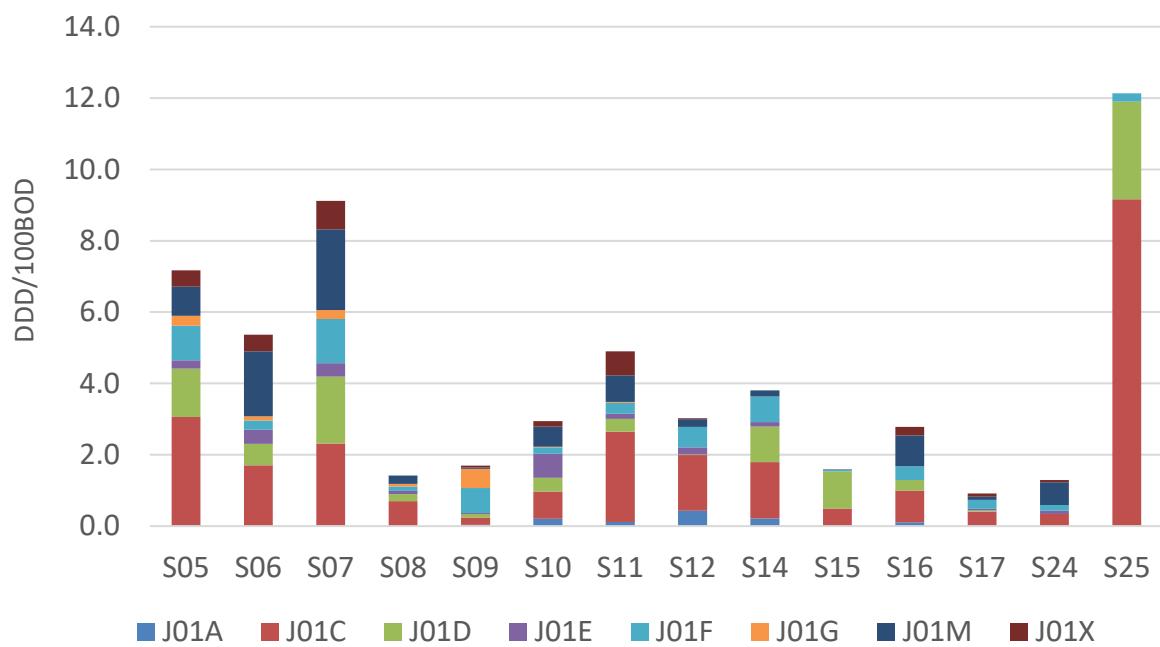
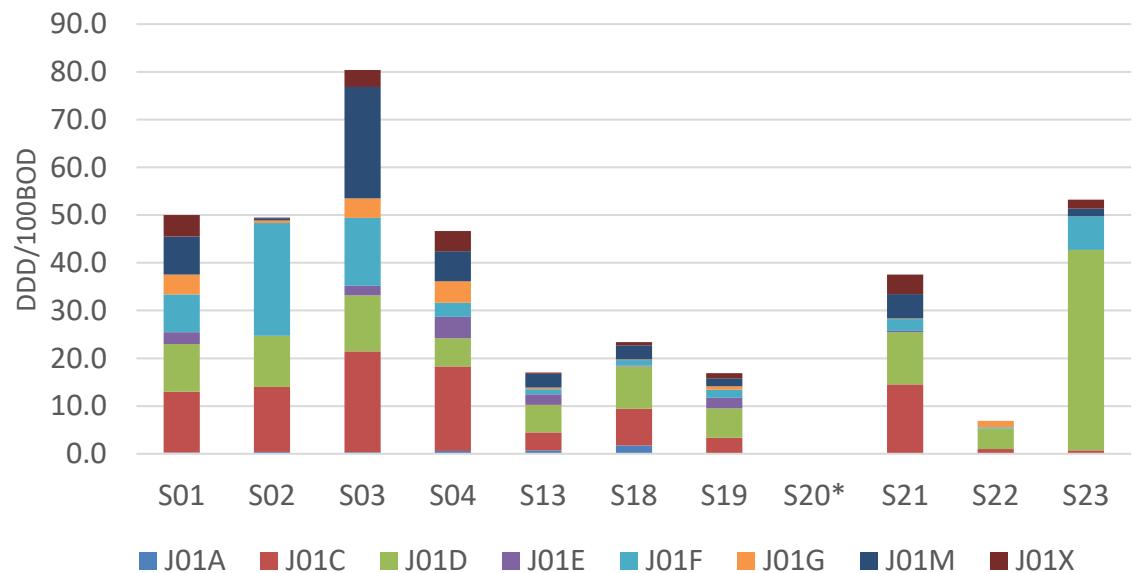
USTANOVA NSTITUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD								
	UKUPNO TOTAL	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
S 01	50,0	0,3	12,7	10,0	2,5	7,9	4,2	8,0	4,5
S 02	49,5	0,4	13,6	10,7	0,0	23,6	0,6	0,4	0,1
S 03	80,4	0,3	21,1	11,8	2,0	14,2	4,1	23,3	3,6
S 04	46,6	0,6	17,7	5,9	4,5	3,0	4,5	6,3	4,2
S 13	17,0	0,7	3,8	5,7	2,3	1,1	0,3	2,9	0,3
S 18	23,4	1,7	7,7	8,9	0,2	1,1	0,2	3,0	0,6
S 19	16,9	0,1	3,2	6,2	2,2	1,7	0,7	1,7	1,1
S 20*									
S 21	37,6	0,0	14,5	11,0	0,2	2,5	0,2	5,1	4,1
S 22	6,9	0,1	0,9	4,3	0,0	0,2	1,3	0,0	0,0
S 23	53,2	0,0	0,7	41,9	0,0	7,1	0,0	1,6	1,9

S 05	7,2	0,0	3,0	1,4	0,2	1,0	0,3	0,8	0,5
S 06	5,4	0,0	1,7	0,6	0,4	0,3	0,1	1,8	0,5
S 07	9,1	0,0	2,3	1,9	0,4	1,2	0,2	2,3	0,8
S 08	1,4	0,0	0,7	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0
S 09	1,7	0,0	0,2	0,1	0,0	0,7	0,5	0,0	0,1
S10	2,9	0,2	0,8	0,4	0,7	0,2	0,0	0,6	0,2
S11	4,9	0,1	2,5	0,4	0,1	0,3	0,0	0,8	0,7
S12	3,0	0,4	1,6	0,0	0,2	0,6	0,0	0,2	0,0
S14	3,8	0,2	1,6	1,0	0,1	0,7	0,0	0,2	0,0
S15	1,6	0,0	0,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
S16	2,8	0,1	0,9	0,3	0,0	0,4	0,0	0,9	0,2
S17	0,9	0,0	0,4	0,0	0,0	0,3	0,0	0,1	0,1
S24	1,3	0,0	0,3	0,0	0,1	0,2	0,0	0,6	0,1
S25	12,1	0,0	9,2	2,7	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0

**Slika 17./ Figure 17.**

**SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2019.**

**SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2019**



**Tablica 19./Table 19.**

**SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**

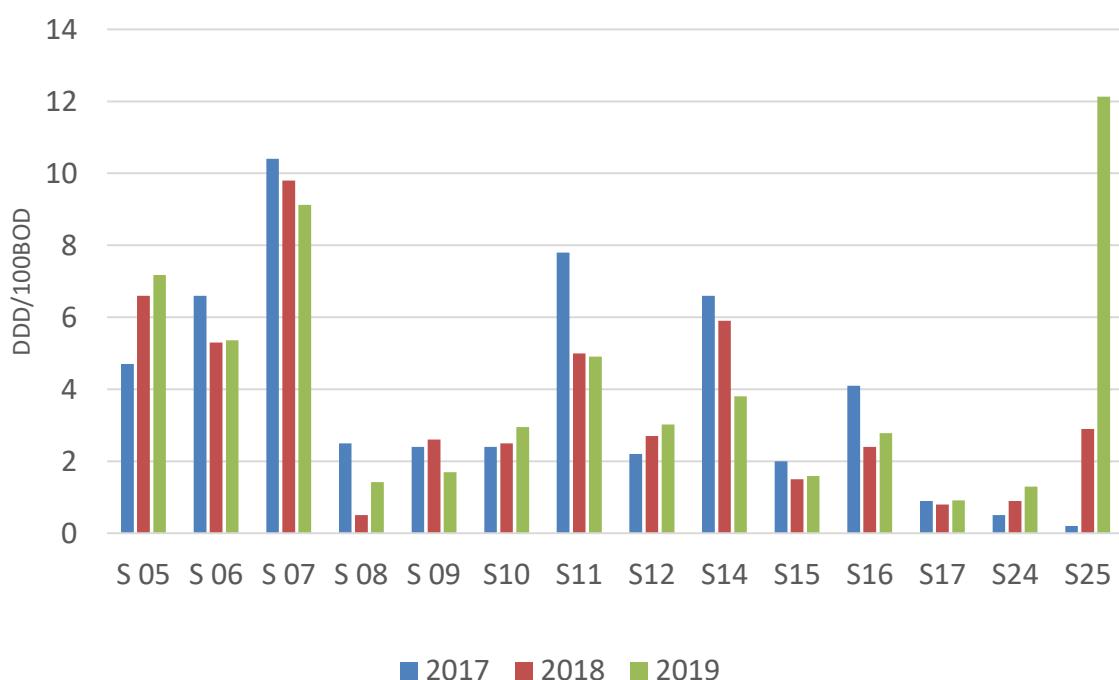
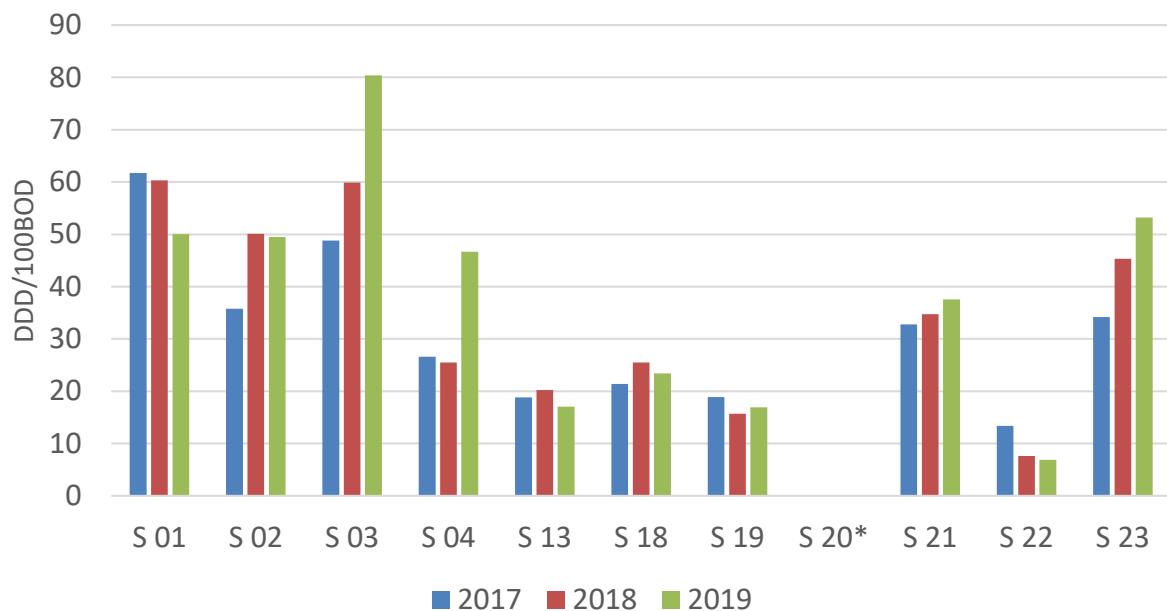
**SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2017-2019**

USTANOVA INSTIUTION	DDD/100 BOD, DDD/100 BD		
	2017	2018	2019
S 01	61,7	60,3	50,0
S 02	35,8	50,1	49,5
S 03	48,8	59,9	80,4
S 04	26,6	25,5	46,6
S 13	18,8	20,2	17,0
S 18	21,4	25,5	23,4
S 19	18,9	15,7	16,9
S 20*			
S 21	32,8	34,7	37,6
S 22	13,4	7,6	6,9
S 23	34,2	45,3	53,2
S 05	4,7	6,6	7,2
S 06	6,6	5,3	5,4
S 07	10,4	9,8	9,1
S 08	2,5	0,5	1,4
S 09	2,4	2,6	1,7
S10	2,4	2,5	2,9
S11	7,8	5,0	4,9
S12	2,2	2,7	3,0
S14	6,6	5,9	3,8
S15	2,0	1,5	1,6
S16	4,1	2,4	2,8
S17	0,9	0,8	0,9
S24	0,5	0,9	1,3
S25	0,2	2,9	12,1

**Slika 18./ Figure 18.**

**SPECIJALNE BOLNICE - POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2017.-2019.**

**SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2017-2019**



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

**J01A** – TETRACIKLINI / *TETRACYCLINES*

**J01B** – AMFENIKOLI / *AMPHENICOLS*

**J01C** –  $\beta$  BLAKTAMI – PENICILINI /  *$\beta$  LACTAM-PENICILLINS*

**J01D** –  $\beta$  BLAKTAMI – CEFALOSPORINI /  *$\beta$  LACTAM-CEPHALOSPORINS*

**J01E** – SULFONAMIDI I TRIMETOPRIM / *SULFONAMIDES AND TRIMETHROPIM*

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

**J01G** – AMINOGLIKOZIDI / *AMINOGLYCOSIDES*

**J01M** – KINOLONI / *QUINOLONES*

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