

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

KLINIKA ZA INFEKTIVNE BOLESTI "DR. F. MIHALJEVIĆ"
REFERENTNI CENTAR ZA PRAĆENJE REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE
MINISTARSTVA ZDRAVSTVA I SOCIJALNE SKRBI RH
UNIVERSITY HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES "DR. F. MIHALJEVIĆ"
*REFERENCE CENTER FOR ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE, CROATIAN
MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL WELFARE*

**Osjetljivost i rezistencija
bakterija na antibiotike
u Republici Hrvatskoj
u 2009.g.**

Izdavač
Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

*Antibiotic resistance
in Croatia, 2009*

*Published by
The Croatian Academy of Medical Sciences*

AUTORI / AUTHORS

Prof. dr. sc. Arjana Tambić Andrašević, dr. med.
Prim. dr. sc. Tera Tambić, dr. med.
Prof. dr. sc. Smilja Kalenić, dr. med.
Prim. Vera Katalinić-Janković, dr. med.
Marina Payerl Pal, dr. med.

UREDNICI / EDITORS

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

Izdavatelj / Publisher

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
The Croatian Academy of Medical Sciences

Kompjutorska obrada teksta / *Computer typesetting*
Jasminka Blaha

Tisak / *Printed by*
INTERGRAF-BI

Zagreb, 2010

ISSN 1846-1654

Za izdavanje ove monografije zahvaljujemo na potpori Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi
Republike Hrvatske
We thank the Croatian Ministry of Health and Social Welfare for supporting the publication of this
monograph

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

Prof.dr.sc. **Arjana Tambić Andrašević**, dr.med. (predsjednica/*president*)
Marina Payerl Pal, dr.med. (tajnica/*secretary*)
Mr.sc. **Valerija Stamenić**, dr.med. (predstavnik Ministarstva zdravstva/*Ministry of health delegate*)
Prof.dr.sc. **Maja Abram Linić**, dr.med.
Nenad Andrić, dr.med.
Saša Baranjac, dr.med.
Prim.mr.sc. **Ljiljana Betica Radić**, dr.med.
Mr.sc. **Elmica Borzić**, dr. med.
Ivan Cipriš, dr.med.
Prim.dr.sc. **Irena Franulić Kukina**, dr. med.
Vesna Medić Lukić, dr.med.
Sonja Hejtmanek, dr.med.
Prim.dr.sc. **Ines Jajić Benčić**, dr.med.
Vlatka Janeš Poje, dr.med.
Prof.dr.sc. **Smilja Kalenić**, dr.med.
Prim. **Vera Katalinić-Janković**, dr.med.
Iva Koščak, dr.med.
Blaža Krakar, dr.med.
Sanja Krešić, dr.med.
Prim.dr.sc. **Nastja Kučišec Tepoš**, dr.med.
Ivanka Lerotić, dr.med.
Doc.dr.sc. **Amarela Lukić-Grić**, dr.med.
Mr.sc. **Vesna Mađarić**, dr.med.
Jelica Magdić, dr.med.
Sonja Marinković, dr.med.
Mr.sc. **Biserka Matica**, dr.med.
Snježana Nad, dr.med.
Khalil Nemer, dr.med.
Prim.dr.sc. **Mirna Petanović**, dr.med.
Prof.dr.sc. **Volga Punda Polić**, dr.med.
Ljubomira Radolović, dr.med.
Sanda Sardelić, dr.med.
Antonija Sokal, dr.med.
Marijana Stipetić, dr.med.
Mr.sc. **Edita Sušić**, dr.med.
Doc.dr.sc. **Jasenska Šubić Škrilin**, dr.med.
Prim.dr.sc. **Tera Tambić**, dr.med.
Doc.dr.sc. **Brigita Tićac**, dr.med.
Dijana Varda Brkić, dr.med.
Prof.dr.sc. **Vera Vlahović Palčevski**, dr.med.
Prof.dr.sc. **Jasmina Vraneš**, dr.med.
Mr.sc. **Mirna Vranić-Ladavac**, dr.med.
Dubravka Vuković, dr.med.

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

ALKALOID d.o.o. Zagreb
PharmaSwiss d.o.o.
MSD d.o.o.

SADRŽAJ

PREDGOVOR / PREFACE	7
I. REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U 2009. GODINI	9
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2009 <i>Arjana Tambić Andrašević, Tera Tambić</i>	
UVOD / INTRODUCTION	10
MATERIJALI I METODE / MATERIALS AND METHODS	12
REZULTATI / RESULTS	18
DISKUSIJA / DISCUSSION	20
Legenda za tablice / Legend to tables	26
Beta-hemolitički streptokok grupe A / Group A beta-hemolytic streptococcus..	28
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	32
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	34
<i>Enterococcus faecalis</i>	36
<i>Enterococcus faecium</i>	38
<i>Haemophilus influenzae</i>	40
<i>Echerichia coli</i>	42
<i>Proteus mirabilis</i>	44
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp.	48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50
<i>Acinetobacter baumannii</i>	52
<i>Salmonella</i> spp.	54
<i>Shigella</i> spp.	56
Anaerobne bakterije / Anaerobs	57
II. OSJETLJIVOST <i>M. TUBERCULOSIS</i> U HRVATSKOJ U 2009. GODINI	58
SENSITIVITY OF <i>M. TUBERCULOSIS</i> IN CROATIA IN 2009 <i>Vera Katalinić-Janković, Mihaela Obrovac</i>	
III. EUROPEAN ANTIBIOTIC RESISTANCE SURVEILLANCE SYSTEM (EARSS)	68
<i>Smilja Kalenić</i>	
IV. POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ	74
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA <i>Marina Payerl Pal, Arjana Tambić Andrašević</i>	

PREDGOVOR:

Usljed široke uporabe antibiotika bakterije su razvile mehanizme otpornosti na antibiotike što često kompromitira uspjeh antibiotske terapije. S ovim problemom susreću se gotovo svakodnevno liječnici koji rade u različitim granama medicine, a ponajviše oni koji liječe pacijente podrignute invazivnim dijagnostičkim i terapijskim zahvatima. Kako bi se sagledala veličina problema rezistencije u Hrvatskoj neophodno je imati pouzdane podatke o kretanju stopa rezistencije kod različitih bakterijskih patogena. Zahvaljujući radu Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH, koji je 1996.g. osnovan pri Kolegiju za javno zdravstvo Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH), Hrvatska već više od deset godina raspolaže podacima o rezistenciji u različitim krajevima Hrvatske. U okviru Odbora AMZH osnovana je i hrvatska podružnica internacionalne organizacije The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). Osnutkom Referentnog centra za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva 2003.g. pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević" stvoreni su daljnji preduvjeti za unaprijeđenje kvalitete prikupljenih podataka. Od 2008.g. Odbor i Referentni centar su institucije zadužene za kontinuirano praćenje otpornosti bakterija na antibiotike, ali i mnoge druge aktivnosti predviđene Nacionalnim programom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike. U skladu s europskim smjericama aktivnosti predviđene Nacionalnim programom uključuju i praćenje potrošnje antibiotika te edukaciju o racionalnom propisivanju antibiotika. Sve ove aktivnosti koordinira Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), interdisciplinarno tijelo (engl. "intersectorial coordination mechanism", ICM) koje je osnovano 2006.g. pri Ministarstvu zdravstva i socijalne skrbi. Tijekom 2009.g., pored kontinuiranih akcija praćenja rezistencije i potrošnje antibiotika, posebni su napori usmjereni na implementaciju ISKRA smjernica o grlobolji i uroinfekcijama koje se započelo sastavljati 2007.g., a koje su objavljene 2009.g. U suradnji s podružnicama Hrvatskog liječničkog zbora ISKRA nacionalne smjernice su predstavljene kroz lokalne simpozije u Dubrovniku, Puli, Varaždinu i Čakovcu. Velik odaziv ovim simpozijima ukazuje na visoku motiviranost liječnika i zainteresiranost za što bolju primjenu antibiotika u praksi. U studenom 2009.g. po drugi put je u mnogim europskim zemljama, pa tako i Hrvatskoj obilježen Europski dan svjesnosti o antibioticima (engl. "European Antibiotic Awareness Day", EAAD). Tom je prigodom održan Simpozij u Zagrebu koji je okupio brojne liječnike različitih struka kao i brojne farmaceute, koji su podržali inicijativu informiranja javnosti o nužnosti discipliniranog korištenja antibiotika samo uz preporuku liječnika te su temi kontrolirane primjene antibiotika posvetili i Dan ljekarni u listopadu 2009.g. Paralelno s aktivnostima u zemlji ISKRA je podržavala i aktivnosti usmjerene na međunarodnu suradnju te je tako Hrvatska nastavila pružati podatke za europski projekt praćenja potrošnje antibiotika, the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) u čijem radu predstavnici Hrvatske sudjeluju od samog njegovog osnutka 2001.g. Nažalost, sudjelovanje Hrvatske u europskom praćenju rezistencije na antibiotike, koje se proteklih deset godina odvijalo u okviru europskog projekta, the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) je prekinuto prelaskom EARSS-a u The European Surveillance System (Tessy) pod ravnanjem Europskog centra za kontrolu bolesti (engl. "European Center for Disease Control", ECDC). Za uključivanje u mrežu Tessy Hrvatska, kao zemlja kandidat za ulazak u Europsku Uniju, mora ostvariti neke političke preduvjete koji do sada za sudjelovanje u EARSS-u i ESAC-u nisu bili nužni. Činjenica je da problem rezistencije bakterija na antibiotike zahtjeva pozornost svih stručnjaka koji se bave primjenom antibiotika, ali i vladinih nacionalnih i internacionalnih tijela te svih građana svijeta, Europe, pa tako i Hrvatske.

Arjana Tambić Andrašević

Predsjednica Odbora za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike u RH

PREFACE:

Due to the wide use of antibiotics bacteria developed mechanisms of resistance to antibiotics which often compromises the success of antibiotic therapy. This is the problem that many doctors of different specialties encounter daily, especially when using invasive diagnostic and therapeutic procedures. The essential prerequisite for estimating the size of the antibiotic resistance problem in Croatia is to be familiar with the resistance rates in different bacterial pathogens. Thanks to the activities of the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance that was founded in 1996 at the Public Health Collegium of the Croatian Academy of Medical Sciences (CAMS) regional and national resistance data for the whole Croatia are well known for more than a decade. The Committee also founded the Croatian Chapter of the Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). In 2003 the Croatian Ministry of Health and Social Welfare (MHSW) founded the MHSW Reference Centre for Antibiotic Resistance Surveillance at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. F. Mihaljević" which contributed to the quality improvement of the collected data. Since 2008 the Committee and the Reference Centre are appointed by MHSW to carry out continuous antibiotic resistance surveillance and many other activities foreseen by the National program for antibiotic resistance control. In line with the European recommendations activities listed in the National program also include antibiotic consumption surveillance and education on rational antibiotic use. All these activities are being coordinated by the Interdisciplinary section for antibiotic resistance control (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike, ISKRA), an intersectorial coordination mechanism (ICM) which was founded in 2006 at the MHSW. During 2009 along with the continuous surveillance of antibiotic resistance and antibiotic consumption special efforts were directed towards implementation of the ISKRA guidelines on sorethroat and urinary tract infections whose development started in 2007 and which were published in 2009. In collaboration with the local chapters of the Croatian Medical Association these guidelines were presented through local symposia in Dubrovnik, Pula, Varazdin and Cakovec. The excellent response rate at these symposia suggests that physicians are highly motivated to improve the use of antibiotics in their daily practice. In November 2009 in Croatia like in many other European countries the European Antibiotic Awareness Day (EAAD) was celebrated for the second time. On that occasion the EAAD Symposium in Zagreb gathered a large number of doctors of different specialties as well as a large number of pharmacists who supported the initiative of promoting controlled use of antibiotics in the public and devoted the Pharmacy Day in October 2009 to this topic. In parallel with the activities in the country the ISKRA also supported activities directed towards the international collaboration. In 2009 Croatia continued to collect data for the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC), a project in which Croatia has been taking part ever since it was started in 2001. Unfortunately, Croatian ten year participation in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) was terminated in 2009 when EARSS activities were transferred to The European Surveillance System (Tessy) of the European Center for Disease Control (ECDC). For the inclusion in the Tessy network Croatia, being the European Union candidate country, needs to fulfill some political prerequisites that were not mandatory for participation in the EARSS and ESAC networks. The fact is that the problem of antibiotic resistance needs all the attention from the experts that deal with antibiotic use but also from the national and international governmental bodies and all the citizens of the world, the Europe and therefore Croatia too.

Arjana Tambić Andrašević

President of the Committee for Antibiotic Resistance Surveillance in Croatia

**REZISTENCIJA BAKTERIJSKIH IZOLATA U
2009. GODINI
*ANTIBIOTIC RESISTANCE IN 2009***

Arjana Tambić Andrašević

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

Tera Tambić

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
Croatian Academy of Medical Sciences

UVOD:

Odbor za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) i Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (MZSS) pri Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" već dugi niz godina uspješno surađuju na programu praćenja rezistencije u Hrvatskoj. Jezgru Odbora čine voditelji mikrobioloških laboratorija, koji na redovitim sastancima Odbora, dva puta godišnje, dogovaraju načela i metodologiju praćenja te revidiraju standarde izvođenja i interpretacije testova osjetljivosti na antibiotike. Ovakva bliska suradnja dovela je do visokog stupnja međulaboratorijske standardizacije i visoke kvalitete u izradi testova osjetljivosti bakterija na antibiotike u Hrvatskoj. Rezultati redovite vanjske kontrole rada laboratorija u području testiranja osjetljivosti na antibiotike ukazuju na visoku pouzdanost podataka prikazanih u ovoj publikaciji. Od 2006.g. praćenje otpornosti bakterija na antibiotike u Hrvatskoj podupire Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA) Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi RH kao jednu od aktivnosti predviđenih Nacionalnim programom za kontrolu otpornosti bakterija na antibiotike. Cilj je prikupljanja i analiziranja podataka o stopama rezistencije na antibiotike u raznim dijelovima Hrvatske što bolje osmisliti empirijsku terapiju infekcija u kojima pojedini uzročnici predstavljaju očekivane patogene te ukazati na posebne probleme rezistencije u pojedinim regijama. Ovdje objavljeni podaci se koriste za izradu ISKRA nacionalnih smjernica, od kojih su smjernice za grlobolju i uroinfekcije objavljene tijekom 2009.g.

INTRODUCTION:

The Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Academy of Medical Sciences (CAMS) and the Reference Center for Antibiotic Resistance Surveillance of the Croatian Ministry for Health and Social Welfare (MHSW) at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr Fran Mihaljević” collaborate successfully for many years on the antibiotic resistance surveillance program. The core of the Committee comprises of the heads of the Croatian microbiology laboratories who discuss antibiotic resistance surveillance methodology and interpretation standards at regular Committee meetings twice a year. This close collaboration resulted in a high level of interlaboratory standardization and a high quality of performance in sensitivity testing in Croatia. The results of an external quality exercise in sensitivity testing suggest that data presented in this publication are highly reliable. Since 2006 antibiotic resistance surveillance program is supported by the Interdisciplinary section for antibiotic resistance control (Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike, ISKRA) of the Croatian Ministry for Health and Social Welfare as one of the activities listed in the National program for antibiotic resistance control. The aim of collecting and analyzing antibiotic resistance rates in different parts of Croatia is to create the basis for rational empirical therapy and provide insight in specific resistance problems in different regions of Croatia. Data presented in this publication are used for the development of ISKRA national guidelines of which guidelines for sorethroat and urinary tract infections were published in 2009.

MATERIJALI I METODE:

Globalno praćenje rezistencije

Rezistencija bakterija na antibiotike u Hrvatskoj se aktivno pratila u razdoblju od 1.10. do 31.12.2009.g. za sve ispitivane bakterijske vrste osim za streptokoke grupe A, salmonele, šigele i anaerobne bakterije za koje su se, zbog malog broja izolata, rezultati prikupljali od 1.1. do 31.12.2009. S obzirom na mali broj izolata u tromjesečnom razdoblju u Klinici za traumatologiju, Kliničkoj bolnici Merkur, Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac” podaci za ove bolnice prikupljani su tijekom cijele godine za sve bakterijske vrste. Podatke za 2009.g. podnjelo je 37 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
- 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. 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 II i III generacije (engl. ”beta-lactamase negative ampicillin resistant”, BLNAR sojeve)
5. izolate *E.coli* i *K.pneumoniae* koji ne proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. ”extended spectrum beta-lactamases”, ESBL), a rezistentni su na jedan od cefalosporina III ili IV generacije
6. karbapenem rezistentne enterobakterije

Izolate neuobičajenog fenotipa laboratoriji su dužni slati na retestiranje u centralne laboratorije. Vankomicin i linezolid rezistentne bakterije su slane na retestiranje u Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a ostale u Referentni centar za praćenje rezistencije, Klinika za infektivne bolesti “Dr. F. Mihaljević”.

Osjetljivost na antibiotike testirana je u svim laboratorijima disk difuzijskom metodom u skladu sa Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standardima (M100-S18 dokument). Pneumokokima smanjene osjetljivosti na penicilin određivale su se minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) penicilina kako bi se ti izolati razdvojili u umjereno i visoko rezistentne. MIK su određivane E-testom (AB, Biodisk, Sweden). Prema CLSI smjernicama iz 2008.g. interpretacija graničnih vrijednosti MIK-a nije jednoznačna već ovisi o tome radi li se o parenteralnoj ili oralnoj primjeni penicilina te infekciji koja zahvaća ili ne zahvaća središnji živčani sustav. Laboratoriji su prema tome svaki izolat pneumokoka smanjene osjetljivosti na penicilin svrstavali u kategoriju osjetljiv, umjereno ili visoko rezistentan po tri različita kriterija: penicilin oralni / bez meningitisa; penicilin parenteralni / bez meningitisa; penicilin parenteralni / meningitis.

Preporuka Odbora je da se izolati *A. baumannii* i *P. aeruginosa* rezistentni na jedan, ali ne i oba karbapenema retestiraju određujući MIK za imipenem i meropenem. Pri određivanju MIK korišteni su E-testovi (AB Biodisc, Sweden).

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

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

Ciljane studije

Podaci o osjetljivosti *M.tuberculosis* obrađuju se u nacionalnom laboratoriju za tuberkulozu, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Izvješće o rezistenciji *M. tuberculosis* se nalazi u posebnom poglavlju ove publikacije.

U sklopu European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) projekta prikupljaju se invazivni izolati (iz krvi i likvora) sljedećih bakterijskih vrsta: *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.faecium*, *E.coli*, *K.pneumoniae* i *P.aeruginosa*. Invazivni izolati enterokoka, stafilokoka i *P.aeruginosa* šalju se u Zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, a invazivni izolati pneumokoka, *E.coli* i *K.pneumoniae* u Odjel za kliničku mikrobiologiju Klinike za infektivne bolesti "Dr. F. Mihaljević". Predstavnici Hrvatske u EARSS projektu su prof.dr. Smilja Kalenić i prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević. Izvješće o rezultatima EARSS projekta se nalazi u posebnom poglavlju ove publikacije.

U sklopu European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) projekta prate se i podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj. Podaci o potrošnji su izraženi u definiranim dnevnim dozama (ATC-5 klasifikacija) na 1000 stanovnika dnevno (DDD/TID) u skladu s naputcima ESAC-a te se mogu uspoređivati s podacima drugih europskih zemalja. Rezultati se zasnivaju na podacima veleprodaje i prikazani su odvojeno za ambulantnu i bolničku potrošnju. Predstavnici Hrvatske u ESAC projektu su prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević i prof.dr.sc. Igor Francetić, a dr Marina Payerl Pal je odgovorna osoba za obradu podataka. U sklopu APUA Croatia inicijative Odbor prati bolničku potrošnju antibiotika preko podataka dobivenih iz bolničkih

ljekarni. Izvješće o potrošnji antibiotika nalazi se u posebnom poglavlju ove publikacije.

Tijekom zadnja tri mjeseca 2009.g. skupljali su se izolati *Acinetobacter baumannii* radi detaljnije analize rezistencije kod te bakterijske vrste. Izolati su se skupljali u zavodima za mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Kliničkog bolničkog centra Split. Obrada sojeva i analiza rezultata su u tijeku.

MATERIALS AND METHODS:

Global surveillance

Antibiotic resistance surveillance in Croatia was conducted from 1 October till 31 December, 2009. Due to the small number of isolates of group A streptococci, salmonellae, shigellae and anaerobic bacteria study period for these bacteria was extended to the whole year. As the number of isolates from the Trauma Hospital, the Merkur Hospital and University Hospital for diabetes, endocrinology and metabolic diseases “Vuk Vrhovac” was low data from these centers were collected throughout the year. In 2009 a total of 37 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
- b. antibiotics designated to a particular bacterial species are listed on the antibiotic resistance surveillance form for the current year
- c. during the study period a designated set of antibiotics is to be tested against all or at least first 100 consecutive clinical isolates of each species
- d. copy isolates are defined as isolates of the same species collected from the same patient within a 30 day period and they are excluded from the presented data

Laboratories have sent their data for analysis to the Croatian Reference Centre for Antibiotic Resistance Surveillance, University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”. Rare and less probable phenotypes to which special attention should be paid were indicated on every collection form. The alert microorganisms included the following:

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

Laboratories were to send alert organisms to central laboratories for retesting. Vancomycin and linezolid resistant bacteria were sent to the Institute for Clinical and Molecular Microbiology, Clinical Hospital Centre Zagreb, and others to the Reference Centre for Antibiotic Resistance Surveillance, University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”.

Sensitivity to antibiotics was tested in all laboratories by disk diffusion method according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards

(M100-S18 document). In pneumococcal isolates with reduced sensitivity to penicillin minimal inhibitory concentration (MIC) for penicillin was detected as to be able to distinguish low and high level resistance. MICs were determined using the E-test method (AB, Biodisk, Sweden). According to the 2008 CLSI guidelines interpretation of MIC breakpoints depends on whether penicillin is administered orally or parenterally and whether central nervous system is infected or not. Therefore laboratories were to report sensitivity of pneumococcus to penicillin respecting three different criteria: penicillin oral / non meningitis, penicillin parenteral / non meningitis, penicillin parenteral / meningitis.

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

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

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

Focused studies

Data on *M. tuberculosis* sensitivity were processed in the National Laboratory for Tuberculosis at the Croatian Public Health Institute. Detailed report on resistance in *M.tuberculosis* is enclosed separately.

In the frame of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) project invasive isolates (from blood and cerebrospinal fluid, CSF) of the following species were collected: *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.faecium*, *E.coli*, *K.pneumoniae* and *P.aeruginosa*. Invasive isolates of enterococci, staphylococci and *P.aeruginosa* were sent to the Institute for Clinical and Molecular Microbiology, Clinical Hospital Centre Zagreb and invasive pneumococci, *E. coli* and *K.pneumoniae* were sent to the Department of Clinical Microbiology, University Hospital for Infectious Diseases “Dr. F. Mihaljević”. National representatives for Croatia in the EARSS project are Prof. Smilja Kalenić and Prof. Arjana Tambić Andrašević. EARSS report is enclosed separately.

Antibiotic consumption was monitored through an active part in the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) project. Antibiotic consumption data are expressed as defined daily doses (ATC-5 classification) per thousand inhabitants daily (DDD/TID) according to the ESAC requirements and are therefore comparable with data from the other European countries. Results are based on the wholesales data and data for ambulatory and hospital consumption are presented separately. National representatives for Croatia in the ESAC project are Prof. Arjana Tambić Andrašević and Prof Igor Francetić and Dr. Marina Payerl Pal is a data manager. As a part of the APUA Croatia initiative the Committee also monitors hospital consumption based on the data from hospital pharmacies. The report on antibiotic consumption is enclosed separately.

During the last three months in 2009 *Acinetobacter baumannii* isolates were collected in order to analyze in more details resistance in this bacterial species. Isolates were collected at the microbiology institutes of Clinical Hospital Center Zagreb and Clinical Hospital Center Split. Analysis of the strains is still in progress.

REZULTATI

U 2009.g. podatke o rezistenciji pojedinih bakterijskih vrsta na antibiotike poslalo je 37 centara u Hrvatskoj. Prosječni rezultati za Hrvatsku i rezultati za pojedinačne centre prikazani su u tablicama i grafovima u daljnjem tekstu. Rezultati laboratorija koji su prijavili manje od 30 izolata pojedine bakterijske vrste smatraju se nepouzdanim podacima za taj centar, ali su uvršteni u tablice kako bi doprinjeli zbirnim rezultatima za RH. Podaci o izolatima malo vjerojatnog fenotipa koji nisu potvrđeni u jednom od centralnih laboratorija označeni su zvjezdicom kao nepotvrđeni i ne smatraju se važećima.

Šesnaest laboratorija je usvojilo kategoriziranje na penicilin neosjetljivih pneumokoka po tri različita kriterija ovisno o tome radi li se o parenteralnoj ili oralnoj primjeni penicilina te infekciji koja zahvaća ili ne zahvaća središnji živčani sustav (SŽS). Većina (31) laboratorija je prikazala rezistenciju pneumokoka prema kategorizaciji za oralnu primjenu penicilina, što odgovara prijašnjoj jedinoj kategorizaciji za penicilin. Prema ovakvoj kategorizaciji stope iznose 5% rezistentno, 24% intermedijarno, 71% osjetljivo.

Pet laboratorija je prijavilo izolaciju šigela: ČK ZZJZ *Sh.sonnei* (5), *Sh.flexneri* (5); RI NZZJZ *Sh.sonnei* (1); DU ZZJZ *Sh.sonnei* (8); OS ZZJZ *Sh.sonnei* (1); ZG ZZJZ *Sh.sonnei* (1). Ukupno je tijekom 2009.g. izolirana 21 šigela.

U 2009.g. podatke o anaerobnim bakterijama je podnjelo 14 centara. Ukupno je izolirano 151 *Bacteroides* spp., 32 *Clostridium* spp. i 106 anaerobna gram-pozitivna koka. Obradeno je ukupno 288 anaerobnih bakterija iz četrnaest centara: ČK ZZJZ gram-pozitivni koki (11); KC ZZJZ *Clostridium* spp. (1); PU ZZJZ *Bacteriodes* spp. (7), *Clostridium* spp. (2), gram-pozitivni koki (2); RI KBC gram-pozitivni koki (5); ST KBC *Bacteroides* spp. (27), *Clostridium* spp. (6), gram-pozitivni koki (24); ŠI ZZJZ *Bacteroides* spp. (1), *Clostridium* spp. (3), gram-pozitivni koki (1); VT ZZJZ *Bacteriodes* spp. (5); VŽ ZZJZ *Bacteroides* spp. (22), *Clostridium* spp. (2), gram-pozitivni koki (6); ZD ZZJZ *Bacteroides* spp. (33), *Clostridium* spp. (1), gram-pozitivni koki (13); ZG KBC *Bacteroides* spp. (27); *Clostridium* spp. (8), gram-pozitivni koki (26); ZG KBJ *Bacteroides* spp. (2), gram-pozitivni koki (7); ZG KBM *Bacteroides* spp. (10), *Clostridium* spp. (3), gram-pozitivni koki (1); ZG KIB *Bacteroides* spp. (13), *Clostridium* spp. (4), gram-pozitivni koki (2); ZG KDB *Bacteriodes* spp. (4), *Clostridium* spp. (2), gram-pozitivni koki (7).

RESULTS

In 2009 antibiotic resistance data were reported by 37 centers in Croatia. Average data for Croatia and results for individual laboratories are presented in tables and figures further in the text. Results of the laboratories that reported less than 30 isolates of a single bacterial species were included in tables as to add to the total number for Croatia, but were flagged as not reliable resistance rate data for that individual centre. Where isolates of less probable phenotype were reported without being sent to a central laboratory for retesting, data were flagged as not retested centrally and these data are not considered to be valid.

Sixteen laboratories adopted the categorization of penicillin nonsusceptible pneumococci according to three different criteria depending on whether penicillin is administered orally or parenterally and whether central nervous system (CNS) is infected or not. The majority (31) of laboratories reported resistance rates according to categorization valid for oral penicillin which corresponds to the formal unique categorization. According to this categorization rates are as following: 5% resistant, 24% intermediate, 71% sensitive.

Five laboratories reported isolation of shigella: ČK ZZJZ *Sh.sonnei* (5), *Sh.flexneri* (5); RI NZZJZ *Sh.sonnei* (1); DU ZZJZ *Sh.sonnei* (8); OS ZZJZ *Sh.sonnei* (1); ZG ZZJZ *Sh.sonnei* (1). Altogether 21 shigella isolates were reported throughout Croatia in 2009.

In 2009 anaerobes were reported by 14 centres. Altogether there were 151 *Bacteroides* spp., 32 *Clostridium* spp. i 106 anaerobic gram-positive cocci. Altogether 288 anaerobic bacteria were tested in 16 centres: ČK ZZJZ gram-positive cocci (11); KC ZZJZ *Clostridium* spp. (1); PU ZZJZ *Bacteriodes* spp. (7), *Clostridium* spp. (2), gram-positive cocci (2); RI KBC gram-positive cocci (5); ST KBC *Bacteroides* spp. (27), *Clostridium* spp. (6), gram-positive cocci (24); ŠI ZZJZ *Bacteroides* spp. (1), *Clostridium* spp. (3), gram-positive cocci (1); VT ZZJZ *Bacteriodes* spp. (5); VŽ ZZJZ *Bacteroides* spp. (22), *Clostridium* spp. (2), gram-positive cocci (6); ZD ZZJZ *Bacteroides* spp. (33), *Clostridium* spp. (1), gram-positive cocci (13); ZG KBC *Bacteroides* spp. (27); *Clostridium* spp. (8), gram-positive cocci (26); ZG KBJ *Bacteroides* spp. (2), gram-positive cocci (7); ZG KBM *Bacteroides* spp. (10), *Clostridium* spp. (3), gram-positive cocci (1); ZG KIB *Bacteroides* spp. (13), *Clostridium* spp. (4), gram-positive cocci (2); ZG KDB *Bacteriodes* spp. (4), *Clostridium* spp. (2), gram-positive cocci (7).

DISKUSIJA

Lijekovi prvog izbora za bakterijske infekcije dišnih puteva u Hrvatskoj još uvijek mogu biti penicilin i amoksisilin. Rezistencija na penicilin u beta-hemolitičkog streptokoka grupe A (BHS-A) još nije zabilježena, a iako smanjena osjetljivost na penicilin u pneumokoka iznosi 29%, slično kao i prethodne godine (30%), interpretacija prilagođena parenteralnoj primjeni penicilina pokazuje da su svi pneumokoki još uvijek dostupni parenteralnoj primjeni penicilina u slučaju da infekcijom nije zahvaćen SŽS (rezistencija za parenteralni penicilin u slučaju infekcija izvan SŽS iznosi 0%). Interpretacija smanjene osjetljivosti pneumokoka na penicilin prilagođena indikaciji liječenja infekcija SŽS pokazuje da penicilin ne može biti lijek izbora za empirijsku terapiju infekcija SŽS, s obzirom da je u takvoj indikaciji 31% pneumokoka rezistentno na penicilin. Vrijednosti dobivene za penicilin mogu se kod pneumokoka smatrati važećima i za amoksisilin, cefuroksim i ceftriakson. Kod osoba alergičnih na penicilin makrolidi predstavljaju još uvijek dobru alternativu penicilinu u liječenju streptokoknih infekcija s obzirom da rezistencija na makrolide u BHS-A nije nastavila rasti, već je i nešto niža (9%) negoli prethodne godine (13%). Visoke stope rezistencije na makrolide, koje odudaraju od hrvatskog prosjeka, zabilježene su u Dubrovniku (37%) i Čakovcu (20%). I otpornost na klindamicin je nešto niža (6%) negoli prethodne godine (7%) uz dominantno prisutnu konstitutivnu otpornost (5%). Kod pneumokoka otpornost na makrolide je značajno porasla prethodne godine (s 34% u 2007.g. na 40% u 2008.g.), a na visokoj razini je ostala i u 2009.g. (39%) s najvišim stopama u Osijeku (54%), Dubrovniku (52%) i Varaždinu (51%). Širokospektralni antibiotik moksifloksacin još uvijek pokazuje odličnu djelotvornost (100%) na pneumokoke, a rezistencija na druge antibiotike je podjednaka vrijednostima prethodnih godina: kloramfenikol (3%), tetraciklin (27%) i ko-trimoksazol (46%). U slučaju infekcija koje uzrokuje *H.influenzae* amoksisilin predstavlja prvi lijek izbora, a u Hrvatskoj se ovaj antibiotik još uvijek može koristiti i u empirijskoj terapiji s obzirom da se već niz godina otpornost na ampicilin kreće oko 10% (9% u 2006.g., 11% u 2007.g., 8% u 2008.g. i 10% u 2009.g.). Osjetljivost *H.influenzae* na ko-amoksiklav i cefalosporine II i III generacije je 100% i beta-laktamaza negativni ampicilin rezistentni (BLNAR) sojevi još uvijek nisu primijećeni u našoj sredini. Rezistencija na ko-trimoksazol (24%) je podjednaka kao prethodnih godina.

Staphylococcus aureus osjetljiv na meticilin (MSSA) pokazuje dobru osjetljivost na druge grupe antibiotika. Udio meticilin rezistentnih stafilokoka (MRSA) u ukupnom broju *S aureus* izolata je u laganom padu s 26% u 2008.g. na 21% u 2009.g. Udio MRSA uvelike varira među centrima i nadalje je najviši u Klinici za traumatologiju (59%) i KB „Merkur” (57%). MRSA je tipično u visokom postotku rezistentan i na druge grupe antibiotika (>90% rezistencija na makrolide, klindamicin, kinolone), no otpornost na glikopeptide nije zabilježena, a linezolid rezistentni izolati registrirani su samo u KBC Zagreb. Otpornost na ko-trimoksazol je i nadalje niska (11%) uz više stope u Klinici za traumatologiju (29%) i KBC Rijeka (21%). Rezistencija na mupirocin iznosi 35%, a prema podacima laboratorija koji su testirali i klinički značajniju visoku rezistenciju na mupirocin ona iznosi 8% što je nešto niže negoli prethodne godine (17%). Razdvajanje izvanbolničkih od bolničkih MRSA je izvan dohvata ove studije, ali prema dominirajućem fenotipu na velikom broju izolata ne uočava se još velika pojavnost izvanbolničkih MRSA.

Vankomicin rezistentni *E.faecium* (VRE) je u 2009.g. registriran u pet centara (Bjelovar, Osijek, KB Merkur, Klinika za infektivne bolesti, KBC Zagreb) s najvećom učestalošću u KBC Zagreb (15%). Rezistencija enterokoka na druge antibiotike se nije bitno mijenjala u odnosu na prethodne godine.

E.coli je najčešći uzročnik infekcija mokraćnog sustava (IMS). Rezistencija na nitrofurantoin je i nadalje niska (3%), na ko-trimoksazol kao i prethodne godine iznosi 24% i prelazi 20% u većini centara, a rezistencija na ciprofloksacin (11%) je jednaka kao i prethodne dvije godine. Rezistencija na ko-amoksiklav i aminoglikozide je i nadalje niska (<10%) te su ovi antibiotici osnova parenteralnog liječenja uroinfekcija. Više stope rezistencije na ko-amoksiklav (25%) su zabilježene u Ogulinu, a na gentamicin u Požegi (41%). Udio *E.coli* koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra (engl. extended spectrum beta-lactamases, ESBL) je i nadalje nizak (4%), ali s uočljivim trendom porasta (2% u 2007.g, 3% u 2008.g.).

Među *K.pneumoniae* izolatima udio ESBL sojeva i nadalje pokazuje trend rasta (22% u 2006.g., 32% u 2007.g., 29% u 2008.g. i 34% u 2009.g.) Najveći udio ESBL izolata zabilježen je u Klinici za infektivne bolesti (58%), OB Karlovac (53%) i KBC Rijeka (52%). U odnosu na prethodnu godinu paralelno s porastom udjela ESBL sojeva nešto su više i stope otpornosti na druge grupe antibiotika. Tijekom 2009.g. zabilježeni su pojedinačni izolati rezistentni na ertapenem, no samo je u jednog izolata iz Klinike za traumatologiju dokazana prisutnost metalobetalaktamaze (NDM-1). Pacijent s ovim izolatom *K.pneumoniae* je stavljen u kontaktnu izolaciju i nije bilo daljnjih slučajeva ni u toj bolnici niti u drugim centrima. Prisutnost izolata s KPC karbapenemazama, koji imaju značajan epidemijski potencijal, nije dokazana ni u 2009.g.

Od ostalih enterobakterija *P. mirabilis* te grupa *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. pokazuju stope rezistencije slične kao prethodne godine, što se odnosi i na udio sojeva s derepresiranim inducibilnim cefalosporinazama u enterobakter grupi (17%). Sporadični izolati rezistentni na karbapeneme zabilježeni su u KBC Zagreb i KB Dubrava.

Multiplorezistentni *P.aeruginosa* i dalje predstavlja veliki problem u Hrvatskoj, pogotovo u nekim centrima gdje otpornost na karbapeneme prelazi 25%. U tim centrima je uglavnom došlo i do značajnog porasta izolata rezistentnih na karbapeneme u odnosu na prethodnu godinu (u Klinici za traumatologiju s 28% na 37%, u KBC Zagreb sa 17% na 33%, u Klinici za dječje bolesti s 30% na 33%, u HZJZ sa 14% na 30% te u KBC Rijeka sa 17% na 26%). Ukupna otpornost u Hrvatskoj iznosi 12% za imipenem i 11% za meropenem. Prosječna rezistencija na ostale antibiotike se nije bitno promijenila u odnosu na prošlu godinu. Stope rezistencije ispod 10% zabilježene su za piperacilin/tazobaktam (9%), ceftazidim (8%), cefepim (7%) i kolistin (0%).

Ukupan broj *Acinetobacter baumannii* izolata i nadalje raste (565 izolata u 2005.g., 800 izolata u 2007.g. te 1097 izolata u 2009.g.). Pored toga najveći porast u rezistenciji u odnosu na prethodnu godinu je zabilježen upravo kod ovog patogena. Rezistencija na karbapeneme je porasla na 23% (u 2008.g. je iznosila 10% za meropenem i 4% za imipenem). Posebno visoke stope rezistencije zabilježene su u

KBC Split (50% imipenem, 48% meropenem), Klinici za traumatologiju (50% imipenem, 46% meropenem), KB Merkur (41% meropenem, 36% imipenem), Klinici za infektivne bolesti (43% imipenem, 34% meropenem) te ZZJZ Pula (36% meropenem, 30% imipenem). Prosječna otpornost na ampicilin/sulbaktam iznosi 9%, a na sve druge antibiotike više od 50%. Osjetljivost na kolistin se nije pratila.

Otpornost salmonela na ampicilin (12%) je u porastu u odnosu na prethodnu godinu (9%), no osjetljivost na ostale antibiotike je podjednako dobra kao i prethodnih godina i iznosi 1% za ko-amoksiklav, ko-trimoksazol i kloramfenikol. Izolati otporni na ceftriakson i ciprofloksacin nisu zabilježeni, no u 2% izolata je uočena početna otpornost na kinolone (nalidiksičnu kiselinu).

Tijekom 2009.g. prikupljen je mali broj šigela (21 izolat) te je teško govoriti o stopama rezistencije. U ovih izolata rezistencija je bila visoka na ampicilin (57%), ko-trimoksazol (52%) i kloramfenikol (43%). Rezistencija na kinolone prošle godine nije bila zabilježena, no ove godine iznosi 5%. Rezistencija na tetraciklin iznosi 5%, a izolati otporni na ko-amoksiklav ove godine nisu zabilježeni.

Među anaerobima zabilježena je visoka rezistencija na ampicilin u *Bacteroides* spp. (87%). Rezistencija na klindamicin je iznosila 19% ukupno, a više je bila izražena u gram-negativnih i gram-pozitivnih anaerobnih štapića (25%) negoli u gram-pozitivnih koka (9%). Rezistencija na metronidazol je iznosila 15% i najviše je bila izražena u anaerobnih gram-pozitivnih koka (28%).

DISCUSSION

Penicillin and amoxicillin are still efficacious first line antibiotics for respiratory tract infections in Croatia. Penicillin resistance in group A streptococci has not yet been described and although non-susceptibility to penicillin in pneumococci is reaching 29%, similar as in the previous year (30%), data interpretation adapted to parenteral use of penicillin indicate that all pneumococcal isolates can still be successfully treated with parenteral penicillin if they are not CNS infection (resistance to parenteral penicillin for infections outside CNS is 0%). In case of a CNS infection penicillin is not a drug for empirical use as for this indication pneumococcal resistance to penicillin is 31%. Pneumococci fully sensitive to penicillin can also be considered sensitive to amoxicillin, cefuroxime and ceftriaxon. In patients allergic to penicillin macrolides are valuable alternative for the treatment of streptococcal infections as macrolide resistance in GAS did not continue to increase but on the contrary is somewhat lower (9%) than in the previous year (13%). Levels of macrolide resistance higher than a Croatian average were recorded in Dubrovnik (37%) and Čakovec (20%). Resistance to clindamycin (6%) is also somewhat lower than the previous year (7%) and constitutive resistance (5%) is still predominant. Macrolide resistance in pneumococci has significantly increased in 2008 (34% in 2007 and 40% in 2008), and it stayed that high in 2009 too (39%), with highest rates in Osijek (54%), Dubrovnik (52%) and Varaždin (51%). Moxifloxacin, the broadspectrum antibiotic is still highly effective (100%) for pneumococci. Resistance to other antibiotics did not change significantly and is as follows: cloramphenicol (3%), tetracycline (27%) and co-trimoxazole (46%). In case of *H.influenzae* infections amoxicillin is the drug of first choice and in Croatia this antibiotic can still be used for empirical therapy as ampicillin resistance in *H.influenzae* is around 10% for many years (9% in 2006, 11% in 2007, 8% in 2008 and 10% in 2009). Sensitivity of *H.influenzae* to co-amoxiclav and II and III generation cephalosporins is 100%. Beta-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) strains are still not recorded in our country. Resistance to co-trimoxazole (24%) is similar to the rates recorded in the previous years.

Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) shows good susceptibility to other groups of antibiotics. The rate of methicillin resistant staphylococci (MRSA) has slightly decreased from 26% in 2008 to 21% in 2009. MRSA rates largely differ among centers. The highest incidence of MRSA was again recorded in the Trauma Hospital (59%) and KB „Mercur” (57%). MRSA isolates demonstrate typical multiple resistance to other antibiotic groups (>90% for macrolides, clindamycin, quinolones) but glycopeptide resistance was not recorded and linezolid resistant isolates were recorded in KBC Zagreb only. Resistance to co-trimoxazole is still low (11%) but resistance rates are higher in the Trauma Hospital (29%) and KBC Rijeka (21%). Mupirocin resistance is 35% but some centers tested also for clinically more relevant high level mupirocin resistance which was 8% and lower than the previous year (17%). Differentiating community acquired from hospital acquired MRSA isolates is out of the scope of this study but according to the dominating phenotype on a large number of isolates it can be concluded that community acquired MRSA is still not widely spread in Croatia.

Vancomycin resistant *E.faecium* (VRE) was in 2009 registered in five centers (Bjelovar, Osijek, KB Merkur, Infectious Diseases Hospital, KBC Zagreb) with the highest incidence in KBC Zagreb (15%). Resistance of enterococci to other antibiotics did not change much compared to the previous years.

E.coli is the most frequent causative agent of urinary tract infections (UTI). Resistance to nitrofurantoin is still low (3%), to co-trimoxazole it is the same as in the previous year (24%) with rates higher than 20% in most centers and ciprofloxacin resistance (11%) also remained the same as in the previous year. Resistance to co-amoxiclav and aminoglycosides is still low which makes these antibiotics suitable agents for the first line parenteral treatment of UTI. Higher rates of resistance to co-amoxiclav (25%) are registered in Ogulin and to gentamicin (41%) in Požega. The rate of *E. coli* isolates that produce the extended spectrum beta-lactamases (ESBL) is still low (4%) but the increasing trend is apparent (2% in 2007, 3% in 2008).

The rate of ESBL isolates in *K.pneumoniae* has an increasing trend (22% in 2006, 32% in 2007, 29% in 2008 and 34% in 2009). The highest ESBL rate is recorded at the University Hospital for Infectious Diseases (58%), OB Karlovac (53%) and KBC Rijeka (52%). In parallel with the increase in ESBL isolates resistance to other groups of antibiotics is somewhat higher as compared with the previous year. In 2009 sporadic cases resistant to ertapenem were recorded but in only one isolate from the Trauma Hospital metallo-beta-lactamase (NDM-1) was detected. The patient with this *K.pneumoniae* isolate was placed in contact isolation and no further cases were recorded from that hospital or any other center. The presence of strains producing KPC carbapenemases that have a significant epidemic potential is not yet detected in Croatia.

Among other enterobacteriaceae *P. mirabilis* and the *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. group demonstrate resistance rates similar as in the previous year which also applies to the rate of derepressed mutants that hyperproduce inducible cephalosporinases in the enterobacter group (17%). Sporadic isolates resistant to carbapenems were recorded in KBC Zagreb and KB Dubrava.

Multiply resistant *P.aeruginosa* continues to be a major problem in Croatia, especially in some centers where resistance to carbapenems exceeds 25%. At these centers a further increase in carbapenem resistance was recorded as compared with the previous year (Trauma Hospital from 28% to 37%, KBC Zagreb from 17% to 33%, Children's Hospital from 30% to 33%, HZJZ from 14% to 30% and KBC Rijeka from 17% to 26%). Average carbapenem resistance in Croatia is 12% for imipenem and 11% for meropenem. Average resistance rates for other antibiotics did not differ significantly as compared with the previous year. Resistance rates lower than 10% were recorded for piperacillin/tazobactam (9%), ceftazidim (8%), cefepim (7%) and colistin (0%).

The number of *Acinetobacter baumannii* isolates is growing further (565 isolates in 2005, 800 isolates in 2007 and 1097 isolates in 2009). The highest increase in resistance was recorded for this pathogen. Resistance to carbapenems has increased to 23% (in 2008 it was 10% for meropenem and 4% for imipenem). Exceptionally high resistance rates were recorded in KBC Split (50% imipenem, 48%

meropenem), Trauma Hospital (50% imipenem, 46% meropenem), KB Merkur (41% meropenem, 36% imipenem), University Hospital for Infectious Diseases (43% imipenem, 34% meropenem) and ZZJZ Pula (36% meropenem, 30% imipenem). Average resistance to ampicillin/sulbactam is 9% and resistance to all the other antibiotics exceeds 50%. Sensitivity to colistin was not recorded.

Ampicillin resistance in salmonellae (12%) is increasing as compared with the previous year (9%) but sensitivity to other antibiotics is as good as in the previous years, 1% for co-amoxiclav, co-trimoxazole and chloramphenicol. Isolates resistant to ceftriaxon and ciprofloxacin were not recorded, but the first step quinolone resistance (as tested by nalidixic acid) was recorded in 2% of isolates.

During 2009 a low number of shigellae isolates (21 isolates) was recorded making the resistance rate estimates unreliable. In these isolates resistance rates were high for ampicillin (57%), co-trimoxazole (52%) and chloramphenicol (43%). Resistance to quinolones was not recorded in the previous year but this year it is 5%. Resistance to tetracycline is 5%, and co-amoxiclav resistant isolates were not recorded this year.

Among anaerobic bacteria high ampicillin resistance was recorded in *Bacteroides* spp. (87%). Resistance to clindamycin was 19% altogether and was more expressed in gram-negative and gram-positive anaerobic bacilli (25%) than in anaerobic gram-positive cocci (9%). Resistance to metronidazole was 15% and was mostly expressed in anaerobic gram-positive cocci (28%).

Legenda za tablice / Legend to tables:

Šifra / code	USTANOVE / CENTERS
BJ ZZJZ	<i>ZZJZ Bjelovarsko-bilogorske županije, Bjelovar</i>
ČK ZZJZ	<i>ZZJZ Međimurske županije, Čakovec</i>
DU ZZJZ	<i>ZZJZ Dubrovačko –neretvanske županije, Dubrovnik</i>
GS ZZJZ	<i>ZZJZ Lličko-senjske županije, Gospić</i>
KA OB	<i>Opća bolnica Karlovac, Karlovačka županija</i>
KA ZZJZ	<i>ZZJZ Karlovačke županije, Karlovac</i>
KC ZZJZ	<i>ZZJZ Koprivničko-križevačke županije, Koprivnica</i>
KR OBZ	<i>Opća bolnica Zabok, Krapinsko-zagorske županije</i>
KR ZZJZ	<i>ZZJZ Krapinsko-zagorske županije, Krapina</i>
OG OB	<i>Opća bolnica Ogulin, Karlovačka županija</i>
OS ZZJZ	<i>ZZJZ Osiječko-baranjske županije, Osijek</i>
PK OŽB	<i>Opća županijska bolnica Pakrac</i>
PU ZZJZ	<i>ZZJZ Istarske županije, Pula</i>
PŽ OŽB	<i>Opća županijska bolnica Požega, Požeško-slavonska županija</i>
RI KBC	<i>Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka</i>
RI NZZJZ	<i>NZZJZ Primorsko-goranske županije, Rijeka</i>
SB ZZJZ	<i>ZZJZ Brodsko-posavske županije, Slavonski brod</i>
SK ZZJZ	<i>ZZJZ Sisačko-moslavačke županije, Sisak</i>
ST KBC	<i>Klinički bolnički centar Split, Split</i>
ST NZZJZ	<i>NZZJZ Splitsko-dalmatinske županije, Split</i>
ŠI ZZJZ	<i>ZZJZ Šibensko-kninske županije, Šibenik</i>
VK ZZJZ	<i>ZZJZ Vukovarsko-srijemske županije</i>
VT ZZJZ	<i>ZZJZ Virovitičko-podravske županije, Virovitica</i>
VŽ ZZJZ	<i>ZZJZ Varaždinske županije, Varaždin</i>
ZD ZZJZ	<i>ZZJZ Zadarska županija, Zadar</i>
ZG KBC	<i>Klinički bolnički centar «Zagreb», Zagreb</i>
ZG KBD	<i>Klinička bolnica «Dubrava», Zagreb</i>
ZG KBJ	<i>Klinika za plućne bolesti «Jordanovac», Zagreb</i>
ZG KBM	<i>Klinička bolnica «Merkur», Zagreb</i>
ZG KBSM	<i>Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb</i>
ZG KIB	<i>Klinika za infektivne bolesti «Dr. F. Mihaljević», Zagreb</i>
ZG KTR	<i>Klinika za traumatologiju, Zagreb</i>
ZG ZZJZ	<i>Zavod za javno zdravstvo grada Zagreba, Zagreb</i>
ZG HZZJZ	<i>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb</i>
ZG KDB	<i>Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb</i>
ZG VV	<i>Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", Zagreb</i>
ZG BR	<i>"Poliklinika za med.mikrobiologiju s parazitologijom "Dr Brazda"</i>

ANTIBIOTICI / ANTIBIOTICS:

P	penicillin
AMP	ampicillin
AMX	amoxicillin
AMC	amoxicillin + clavulanic acid
SAM	ampicillin + sulbactam
OX	oxacillin
CN	cefalexin (I. gen. cephalosporins)
CXM	cefuroxime (II. gen. cephalosporins)
CAZ	ceftazidime (III. gen. cephalosporins)
CRO	ceftriaxone (III. gen. cephalosporins)
CTB	ceftibuten (III. gen. cephalosporins)
CFM	cefixime (III. gen. cephalosporins)
CFP	cefoperazone (III. gen. cephalosporins)
CFEP	cefepime (IV. gen. cephalosporins)
PIP	piperacillin
PTZ	piperacillin/tazobactam
ERT	ertapenem
IMP	imipenem
MER	meropenem
E	erythromycin
AZM	azithromycin
CLR	clarythromycin
CC	clindamycin
CL	chloramphenicol
TE	tetracycline
SXT	co-trimoxazole
NF	nitrofurantoin
VA	vancomycin
RIF	rifampicin
CIP	ciprofloxacin
NOR	norfloxacin
GM	gentamicin
AN	amikacin
MUP 5	mupirocin 5
MUP 200	mupirocin 200
MTZ	metronidazole
MOX	moxifloxacin
LZD	linezolid
NA	nalidixic acid
COL	colistin

No = broj izolata / *number of isolates*

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

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

NS% = % neosjetljivih izolata / *% of nonsusceptible isolates*

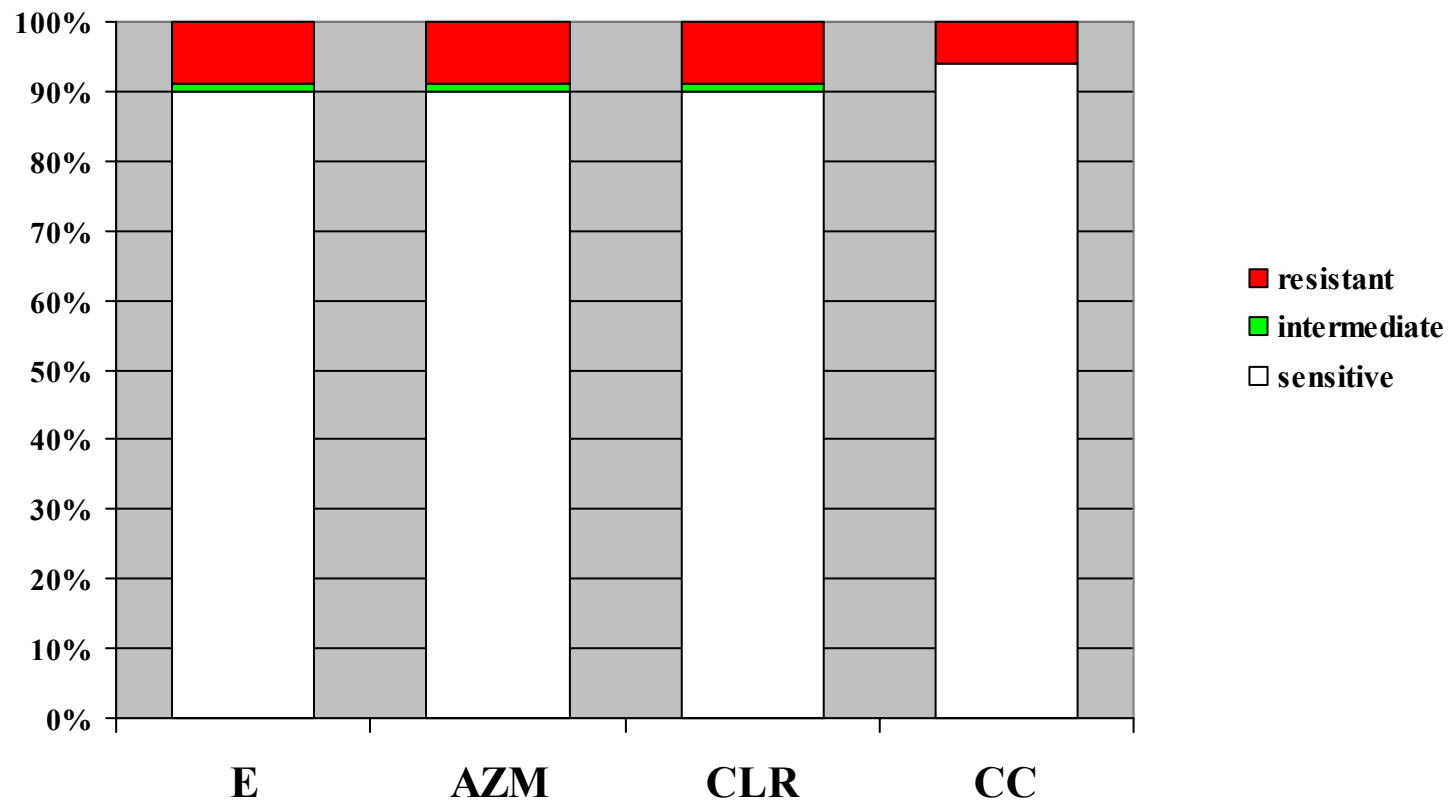
Beta-hemolitički streptokok grupe A

Group A beta-hemolytic streptococcus

(1.01. - 31.12. 2009.)

- osjetljivost na antibiotike u RH

- sensitivity to antibiotics in Croatia



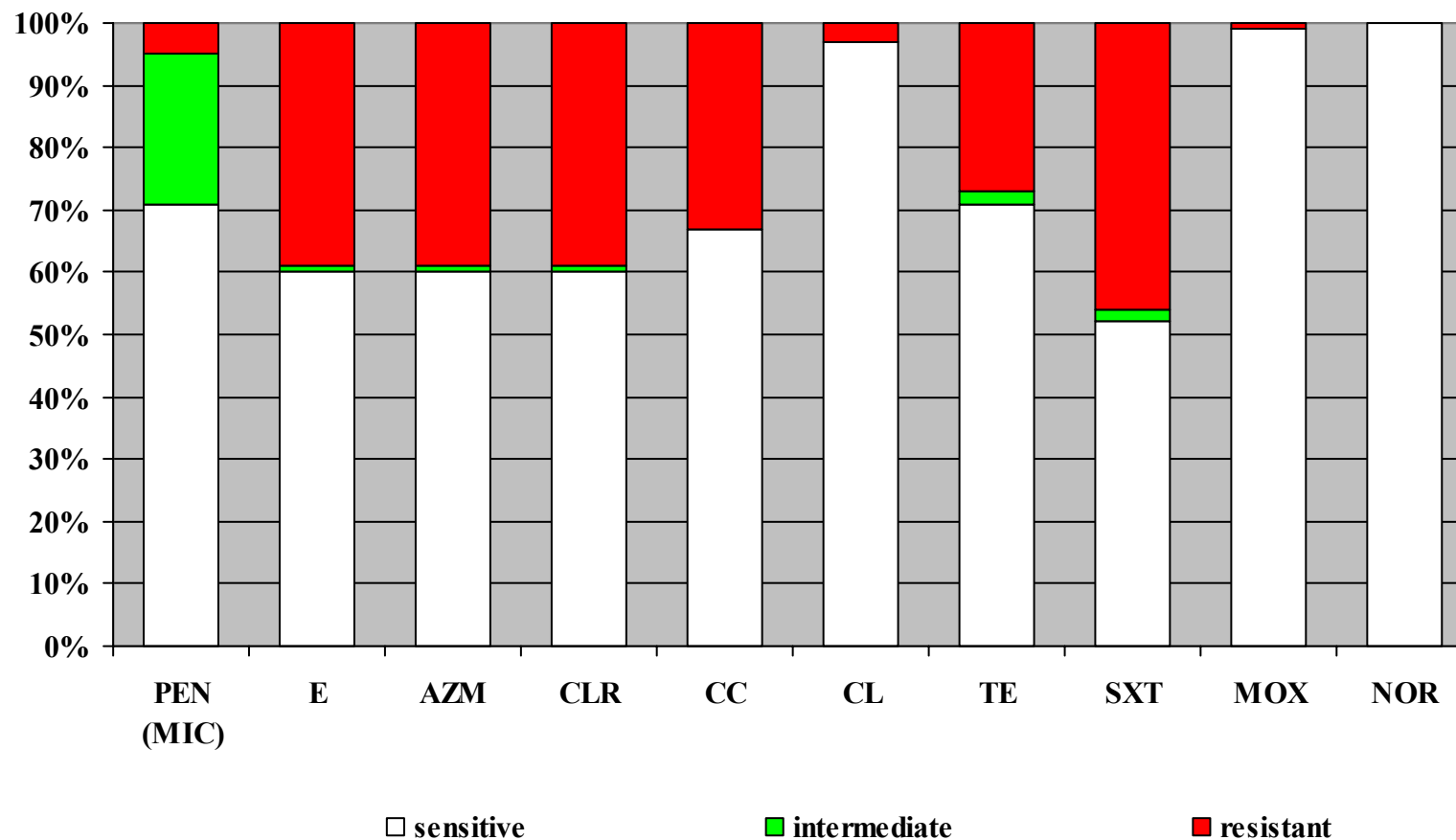
Beta-hemolitički streptokok grupe A Group A streptococcus

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.01.- 31.12. 2009.
 zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.01. - 31.12. 2009.
 summary results for the isolates from 37 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Erythromycin	13 999	9 (1)	1 (0) - 37 (0)
Azithromycin	13 887	9 (1)	1 (0) - 37 (0)
Clarythromycin	13 886	9 (1)	1 (0) - 37 (0)
Clindamycin	14 000	6 (0)	0 - 31
constitutive		5	0 - 7
inducible		1	

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

Streptococcus pneumoniae (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



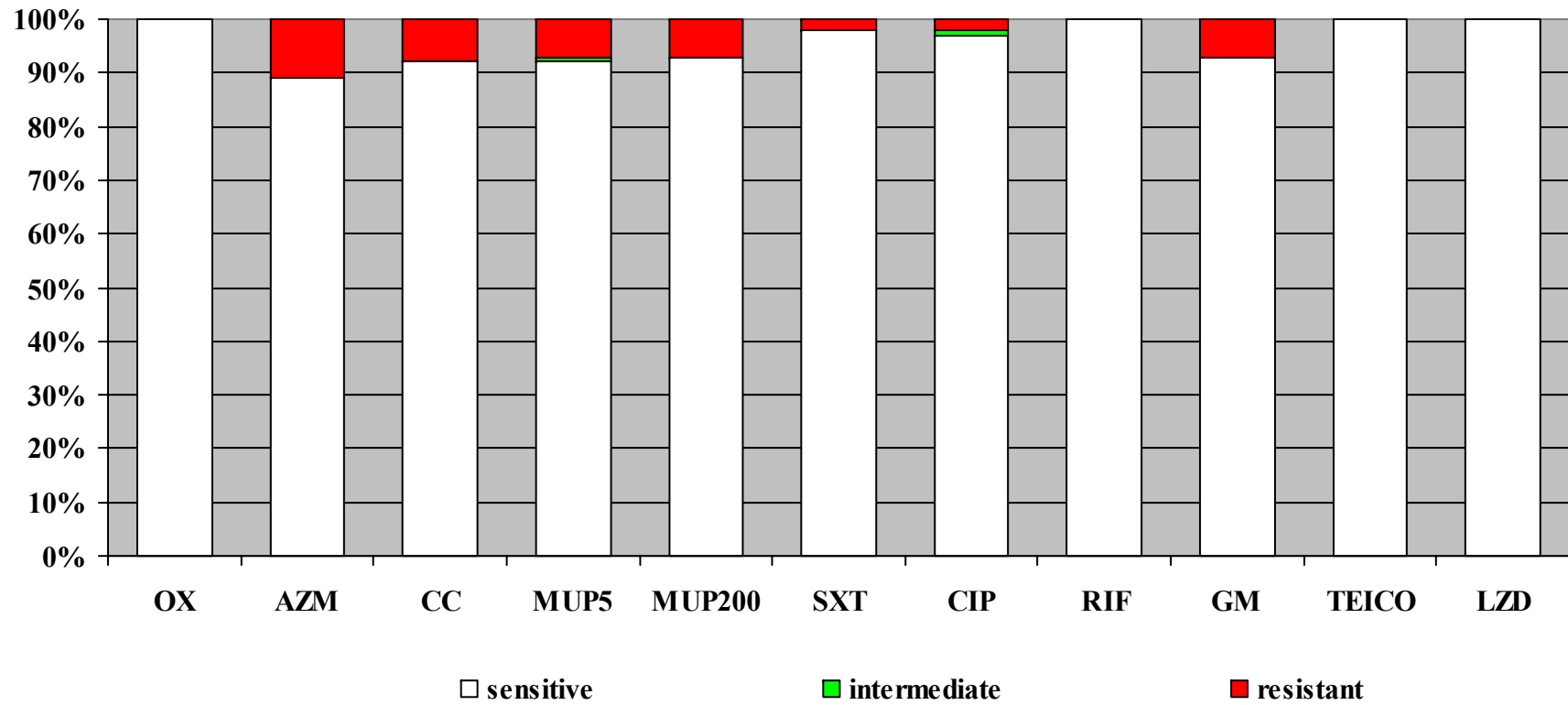
Streptococcus pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Penicillin	3 285		
visoko rez. / high		5	0 – 20
umjereno rez. / low		24	0 - 53
Erythromycin	3 850	39 (1)	6 (0) - 54 (0)
Azithromycin	3 584	39 (1)	6 (0) - 54 (0)
Clarythromycin	3 584	39 (1)	6 (0) - 54 (0)
Clindamycin	3 759	33 (0)	0 (0) - 48 (0)
Chloramphenicol	3 670	3 (0)	0 (0) - 13 (0)
Tetracycline	3 676	27 (2)	5 (5) - 52 (0)
Co-trimoxazole	3 839	46 (2)	21 (0) - 90 (0)
Moxifloxacin	3 644	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Norfloxacin	3 582	1 (0)	0 (0) -13 (0)

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

Staphylococcus aureus MSSA (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



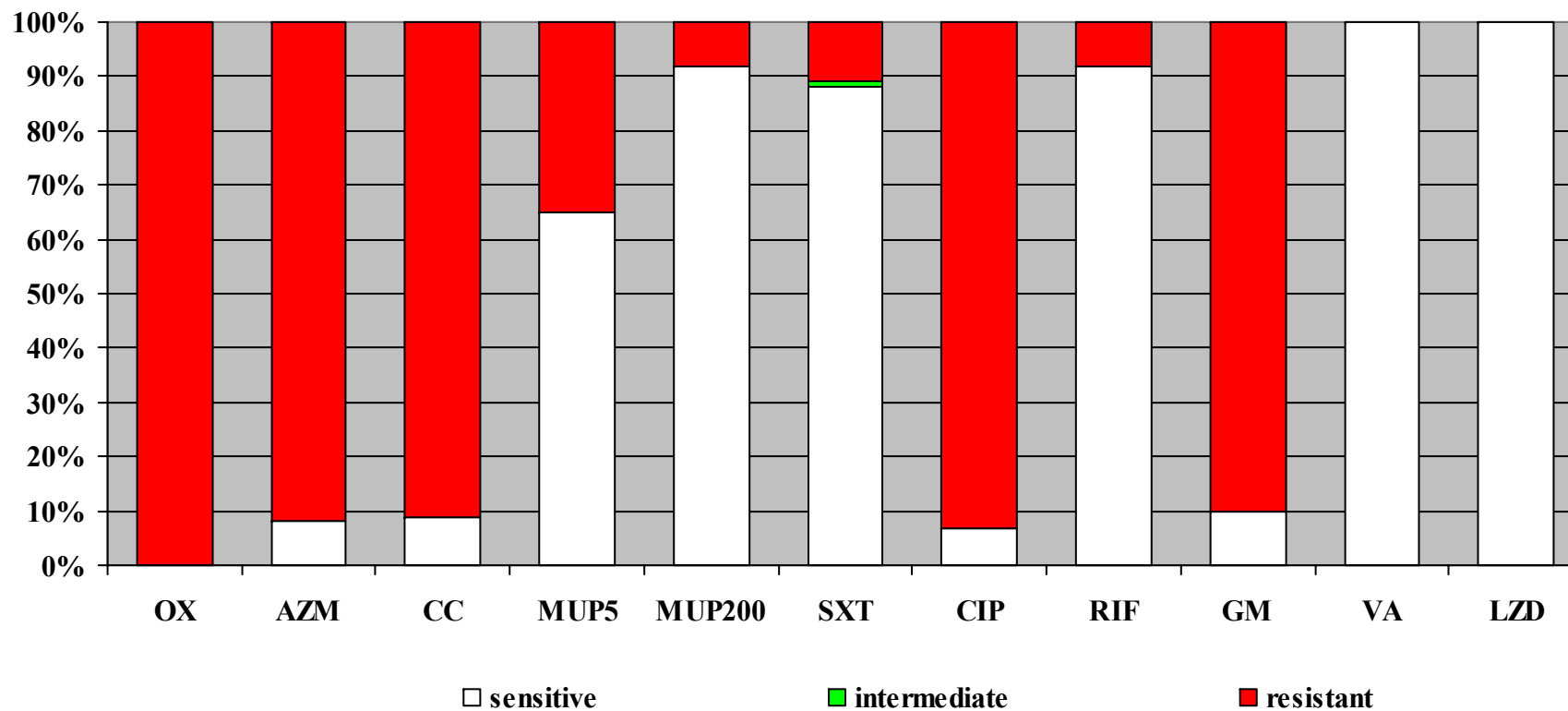
Staphylococcus aureus / MSSA

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Oxacillin	3 842	0	0
Azithromycin	3 847	11 (0)	2 (0) - 22 (0)
Clindamycin	3 845	8 (0)	1 (0) - 16 (0)
Mupirocin 5	3 814	7 (1)	0 (0) - 45 (0)
Mupirocin 200	1 442	7 (0)	0 (0) - 16 (0)
Co- trimoxazole	3 845	2 (0)	0 (0) - 7 (0)
Ciprofloxacin	3 847	2 (1)	0 (0) - 7 (0)
Rifampicin	3 827	0 (0)	0 (0) - 3 (0)
Gentamicin	3 847	7 (0)	0 (0) - 38 (0)
Teicoplanin	3 811	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Linezolid	3 650	0 (0)	0 (0) - 0 (0)

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

Staphylococcus aureus MRSA (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



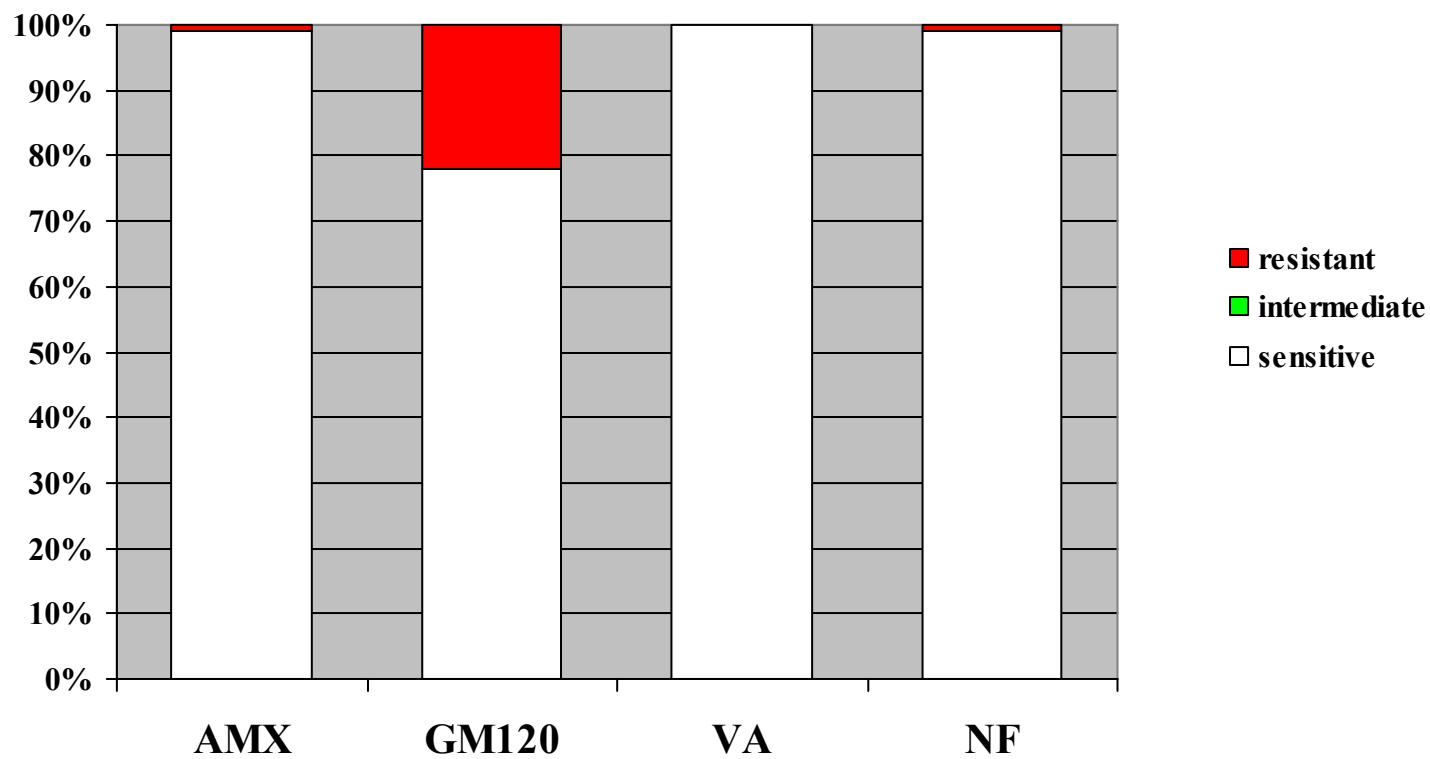
Staphylococcus aureus / MRSA

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Oxacillin	1 003	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Azithromycin	1 004	92 (0)	84 (0) - 100 (0)
Clindamycin	1 004	91 (0)	84 (0) - 100 (0)
Mupirocin 5	1 001	35 (0)	0 (0) - 73 (0)
Mupirocin 200	354	8 (0)	0 (0) - 14 (0)
Co-trimoxazole	1 004	11 (1)	6 (0) - 29 (0)
Ciprofloxacin	1 003	84 (0)	45 (0) - 97 (1)
Rifampicin	1 004	8 (1)	0 (0) - 41 (18)
Gentamicin	1 004	81 (0)	53 (0) - 94 (0)
Teicoplanin	1 003	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Linezolid	1 002	0 (0)	0 (0) - 7 (0)

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

Enterococcus faecalis (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



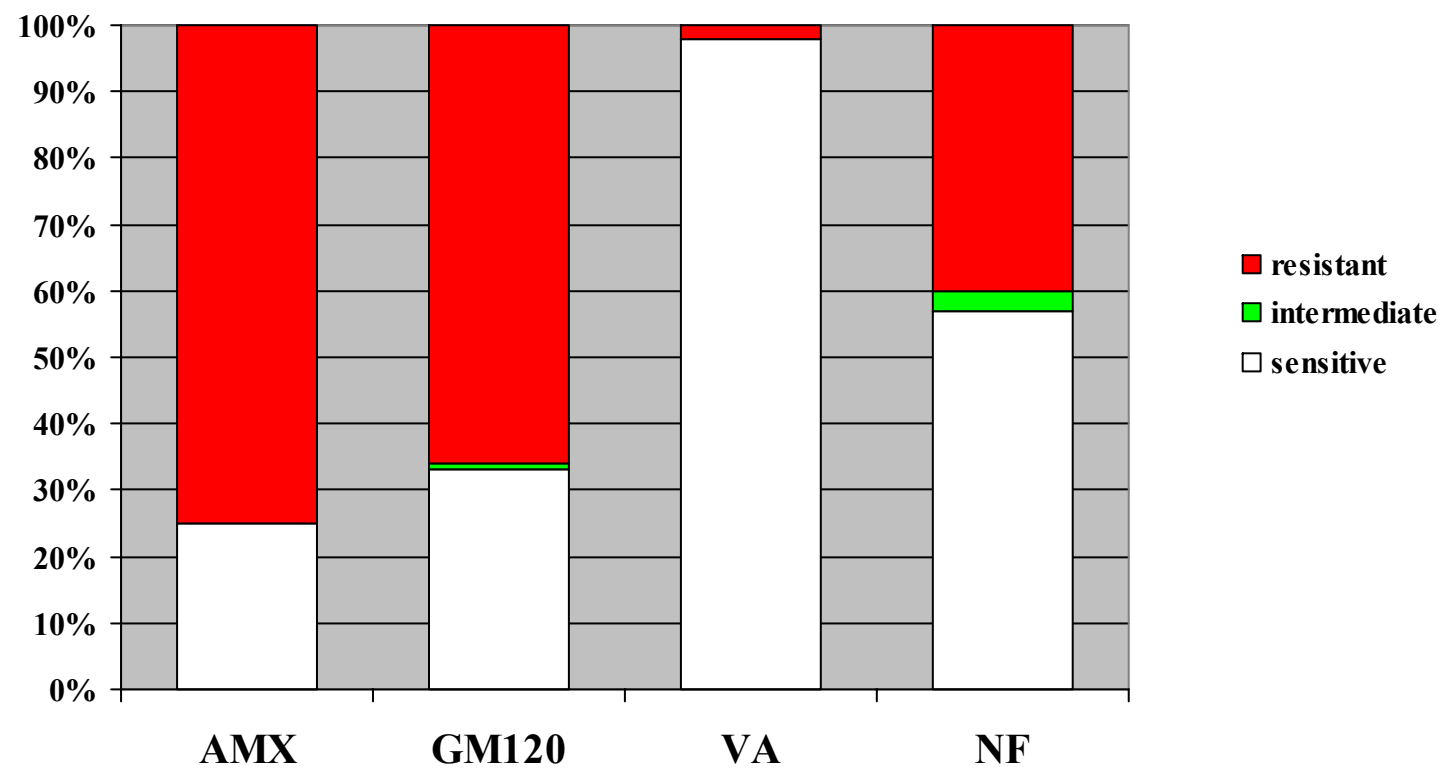
Enterococcus faecalis

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	5 744	1 (0)	0 (0) - 10 (0)
Gentamicin 120	5 733	22 (0)	0 (0) - 41 (0)
Vancomycin	5 725	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Nitrofurantoin	5 712	1 (0)	0 (0) - 6 (0)

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

Enterococcus faecium (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



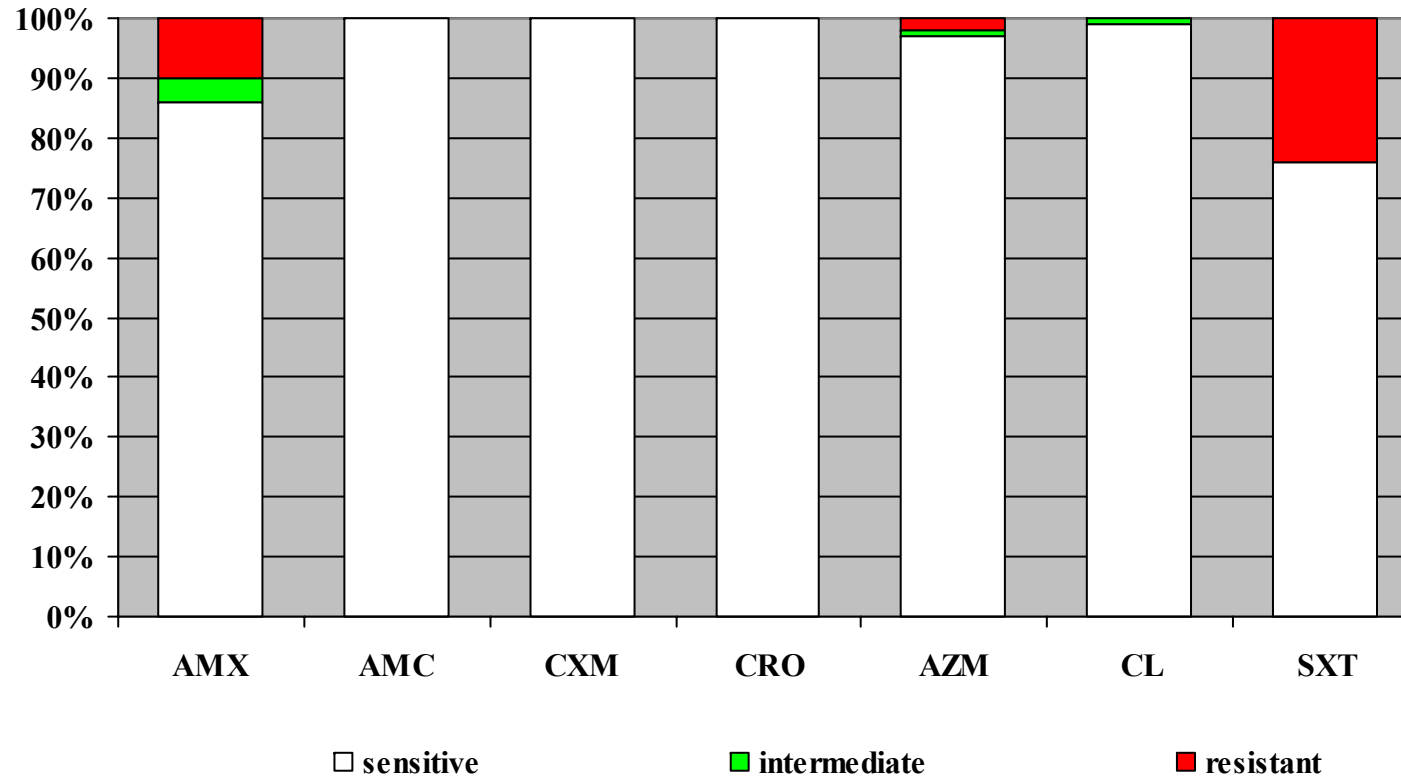
Enterococcus faecium

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	562	75 (0)	35 (0) - 100 (0)
Gentamicin 120	560	66 (1)	58 (3) - 82 (0)
Vancomycin	559	2 (0)	0 (0) - 15 (0)
Nitrofurantoin	558	40 (3)	22 (0) - 74 (1)

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

Haemophilus influenzae (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



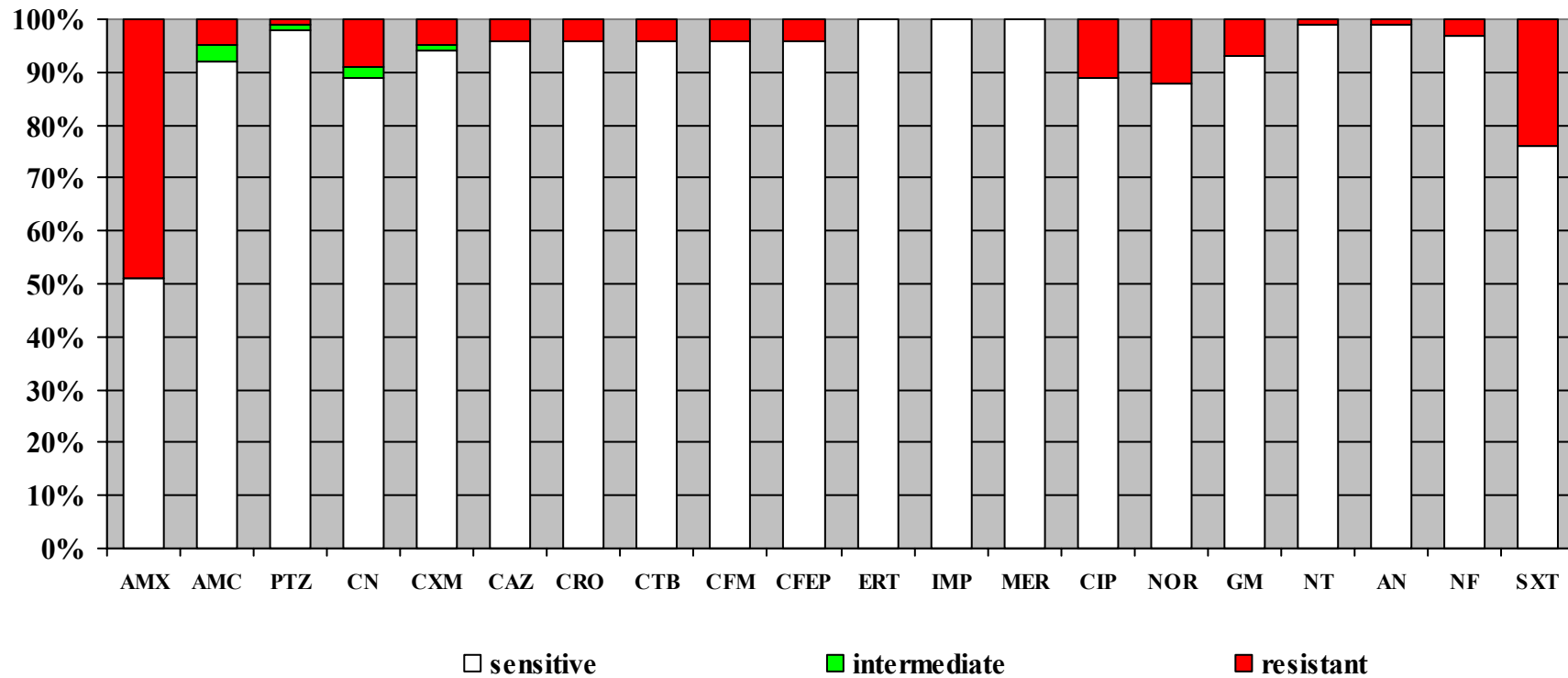
Haemophilus influenzae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	2 414	10 (4)	3 (0) - 14 (0)
Amoxicillin + clav. acid	2 414	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Cefuroxime	2 398	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ceftriaxone	2 352	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Azithromycin	2 365	2 (1)	0 (0) - 4 (0)
Cloramphenicol	2 359	0 (1)	0 (0) - 1 (1)
Co-trimoxazole	2 407	24 (0)	10 (0) - 52 (0)

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

Escherichia coli (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia

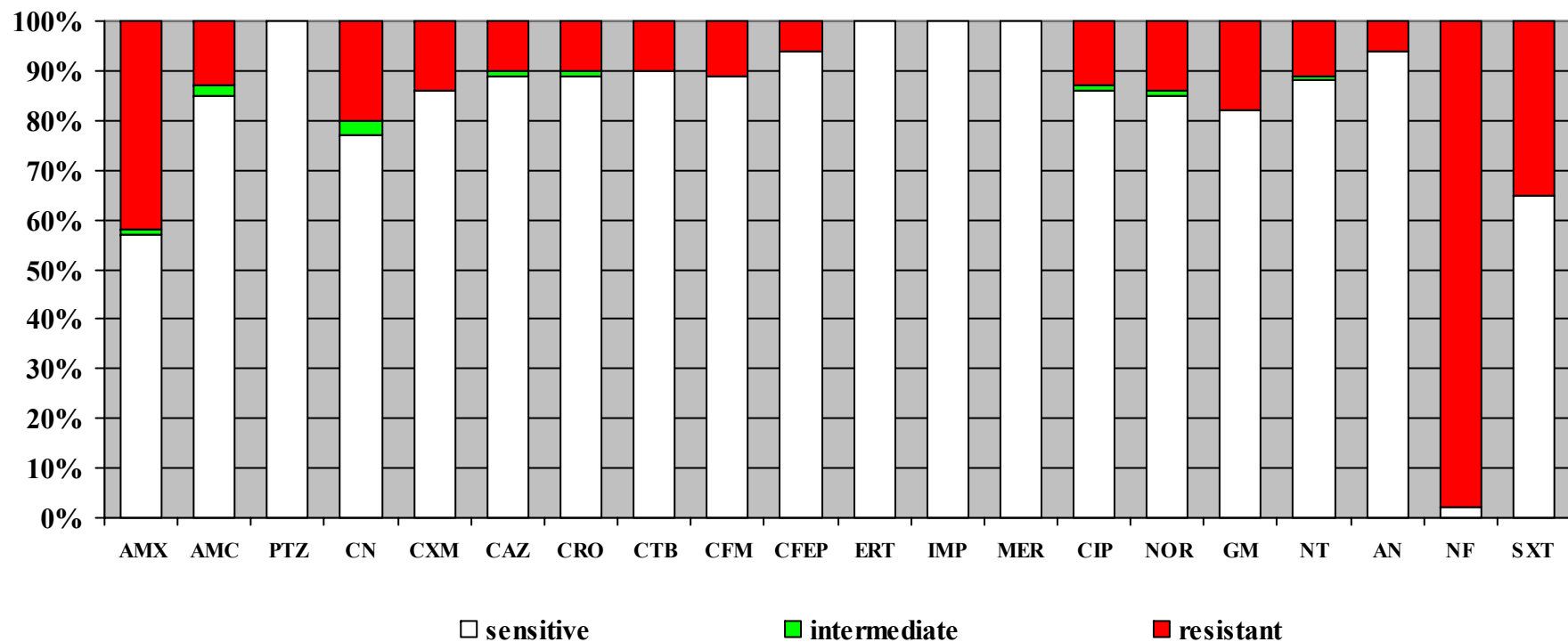


Escherichia coli

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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
Amoxicillin	16 149	49 (0)	36 (1) - 56 (0)
Amoxicillin + clav. acid	16 149	5 (3)	0 (0) - 25 (21)
Piperacillin + tazobactam	15 668	1 (1)	0 (0) - 6 (0)
Cephalexin	16 062	9 (2)	3 (0) - 25 (4)
Cefuroxime	16 055	5 (1)	1 (1) - 13 (0)
Ceftazidime	16 108	4 (0)	1 (0) - 9 (1)
Ceftriaxone	15 833	4 (0)	1 (0) - 9 (1)
Cefepime	15 652	4 (0)	1 (0) - 8 (0)
Ceftibuten	15 282	4 (0)	1 (0) - 10 (0)
Cefiksime	15 101	4 (0)	1 (0) - 11 (0)
Ertapenem	14 708	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Imipenem	16 030	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Meropenem	15 448	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ciprofloxacin	16 060	11 (0)	4 (0) - 27 (0)
Norfloxacin	15 904	12 (0)	4 (0) - 27 (0)
Gentamicin	16 146	7 (0)	2 (0) - 41 (0)
Amikacin	16 044	1 (0)	0 (0) - 11 (0)
Netilmicin	15 963	1 (0)	0 (0) - 5 (1)
Nitrofurantoin	15 820	3 (0)	0 (0) - 48 (0)
Co-trimoxazole	16 048	24 (0)	0 (0) - 48 (0)

Proteus mirabilis (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



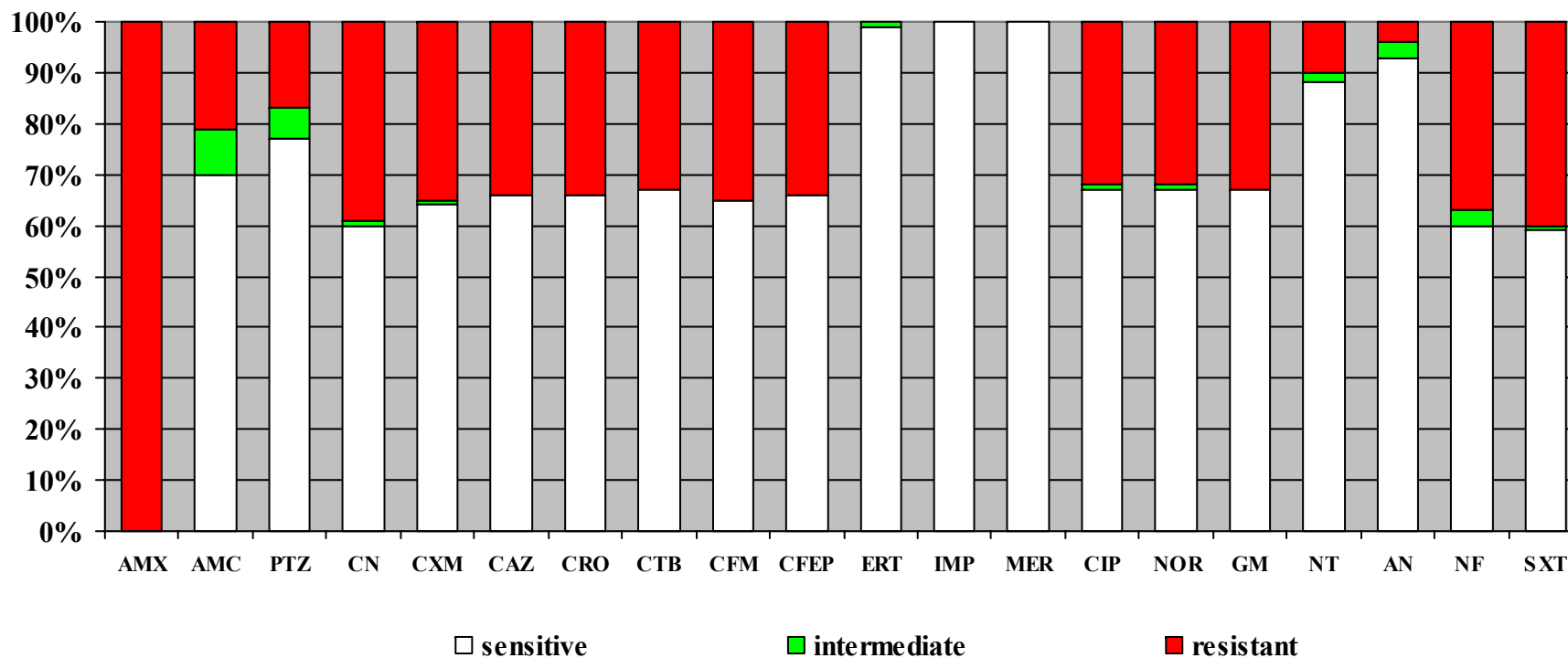
Proteus mirabilis

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	3 580	42 (1)	24 (3) - 66 (0)
Amoxicillin + clav. acid	3 582	13 (2)	0 (0) - 44 (3)
Piperacillin + tazobactam	3 510	0 (0)	0 (0) - 4 (0)
Cephalexin	3 570	20 (3)	0 (0) - 53 (0)
Cefuroxime	3 563	14 (0)	0 (0) - 44 (1)
Ceftazidime	3 582	10 (1)	0 (0) - 40 (3)
Ceftriaxone	3 582	10 (1)	0 (0) - 41 (1)
Cefepime	3 510	6 (0)	0 (0) - 22 (0)
Ceftibuten	3 399	10 (0)	0 (0) - 39 (0)
Cefixime	3 344	11 (0)	0 (0) - 35 (0)
Ertapenem	3 273	0 (0)	0 (0) - 1 (1)
Imipenem	3 580	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Meropenem	3 464	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	3 577	13 (1)	0 (0) - 41 (0)
Norfloxacin	3 479	14 (1)	0 (0) - 41 (0)
Gentamicin	3 582	18 (0)	4 (0) - 46 (0)
Amikacin	3 573	6 (0)	0 (0) - 37 (0)
Netilmicin	3 565	11 (1)	0 (0) - 41 (0)
Nitrofurantoin	3 491	98 (0)	25 (0) - 100 (0)
Co-trimoxazole	3 552	35 (0)	15 (1) - 58 (0)

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

Klebsiella pneumoniae (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



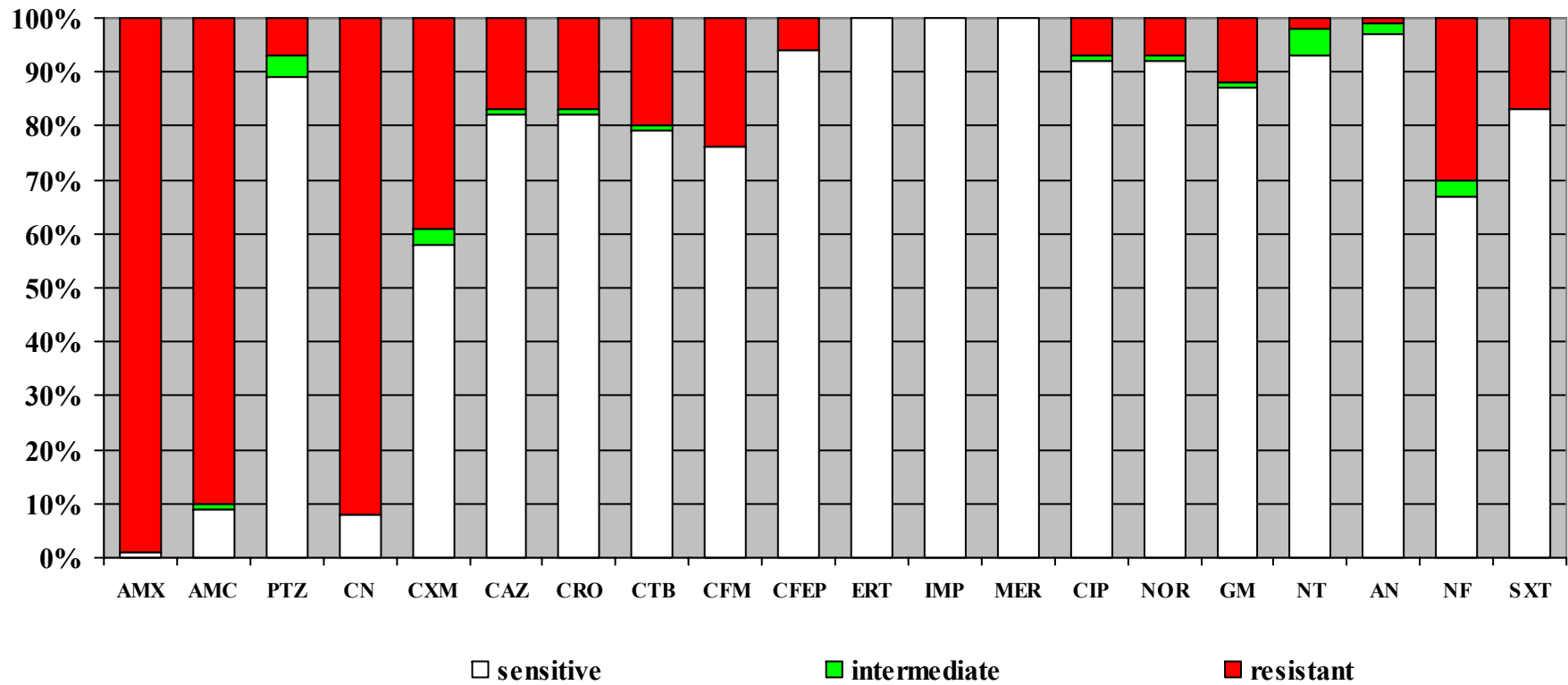
Klebsiella pneumoniae

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	4 053	100 (0)	100 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	4 052	21 (9)	2 (17) - 54 (1)
Piperacillin + tazobactam	3 975	17 (6)	0 (0) - 58 (0)
Cephalexin	4 044	39 (1)	0 (0) - 69 (0)
Cefuroxime	4 041	35 (1)	0 (0) - 67 (0)
Ceftazidime	4 049	34 (0)	0 (0) - 67 (0)
Ceftriaxone	3 969	34 (0)	0 (0) - 67 (0)
Cefepime	3 987	34 (0)	0 (0) - 67 (0)
Ceftibuten	3 793	33 (0)	0 (0) - 67 (0)
Cefixime	3 774	35 (0)	0 (0) - 62 (0)
Ertapenem	3 692	1 (0)	0 (0) - 7 (0)
Imipenem	4 037	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Meropenem	3 923	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	4 033	32 (1)	0 (0) - 59 (1)
Norfloxacin	3 929	32 (1)	0 (0) - 59 (1)
Gentamicin	4 053	33 (0)	4 (0) - 81 (0)
Netilmicin	4 040	4 (3)	0 (0) - 23 (2)
Amikacin	4 022	10 (2)	0 (0) - 40 (5)
Nitrofurantoin	3 861	37 (3)	8 (10) - 67 (2)
Co-trimoxazole	4 013	40 (1)	7 (0) - 72 (0)

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

Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.
(1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



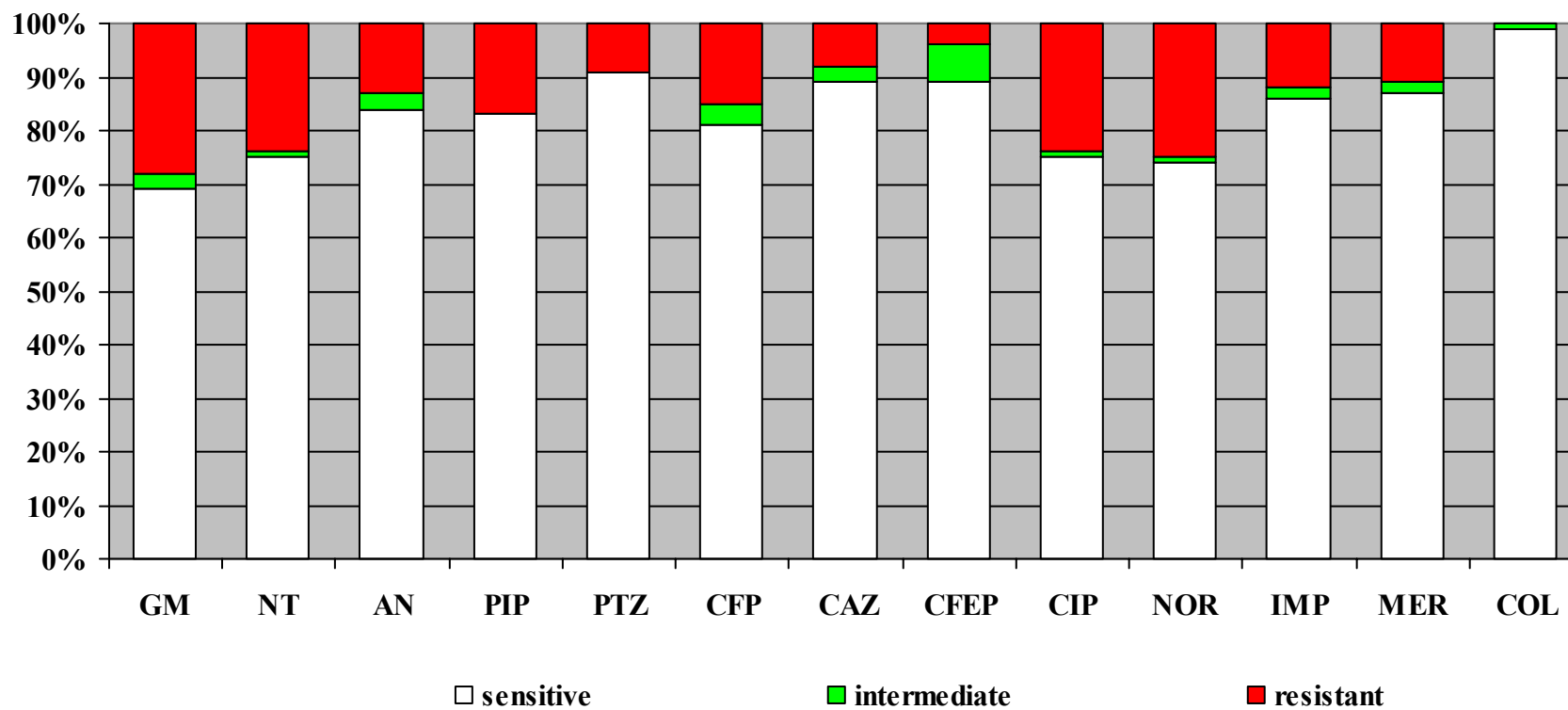
Enterobacter spp., Serratia spp., Citrobacter spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	2 261	99 (0)	95 (0) - 100 (0)
Amoxicillin + clav. acid	2 261	90 (1)	47 (1) - 100 (0)
Piperacillin + tazobactam	2 252	7 (4)	0 (0) - 17 (0)
Cephalexin	2 261	92 9	68 (5) - 100 (0)
Cefuroxime	2 261	39 (3)	16 (0) - 89 (0)
Ceftazidime	2 260	17 (1)	4 (0) - 43 (0)
Ceftriaxone	2 260	17 (1)	4 (0) - 43 (0)
Cefepime	2 261	6 (0)	0 (0) - 26 (0)
Ceftibuten	2 121	20 (1)	5 (0) - 43 (0)
Cefixime	2 041	24 (0)	6 (0) - 43 (0)
Ertapenem	2 183	0 (0)	0 (0) - 1 (1)
Imipenem	2 260	0 (0)	0 (0) - 1 (1)
Meropenem	2 246	0 (0)	0 (0) - 1 (0)
Ciprofloxacin	2 255	7 (1)	0 (0) - 13 (1)
Norfloxacin	2 187	7 (1)	0 (0) - 13 (1)
Gentamicin	2 261	12 (1)	4 (0) - 27 (1)
Amikacin	2 260	1 (2)	0 (0) - 13 (3)
Netilmicin	2 261	2 (5)	0 (0) - 10 (0)
Nitrofurantoin	2 145	30 (3)	6 (0) - 55 (4)
Co-trimoxazole	2 242	17 (0)	1 (0) - 36 (0)

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

Pseudomonas aeruginosa (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



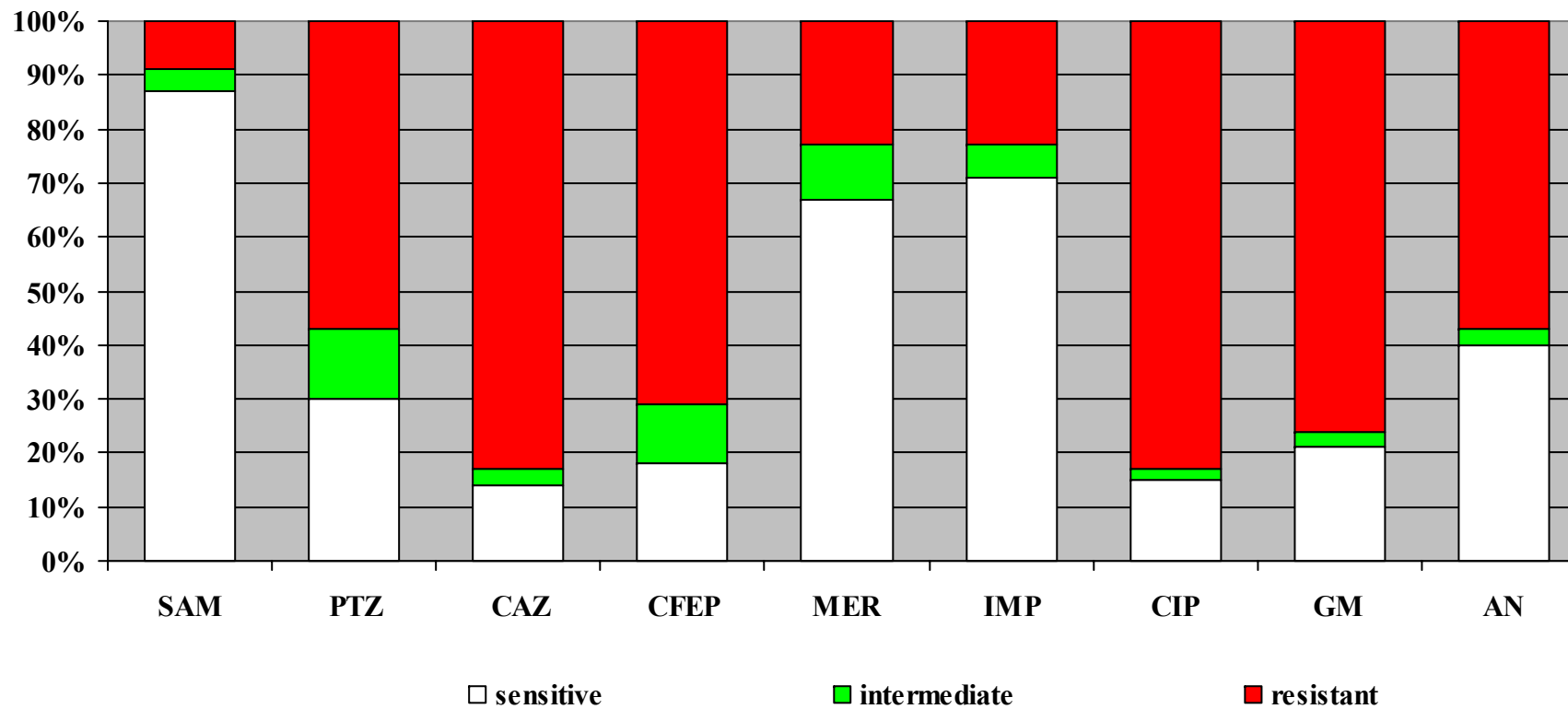
Pseudomonas aeruginosa

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Gentamicin	3 670	28 (3)	16 (0) - 84 (0)
Netilmicin	3 513	24 (1)	14 (1) - 68 (0)
Amikacin	3 673	13 (3)	2 (1) - 53 (0)
Piperacilin	3 411	17 (0)	5 (0) - 41 (0)
Piperacilin + tazobaktam	3 666	9 (0)	0 (0) - 28 (0)
Cefoperazon	3 284	15 (4)	3 (5) - 39 (4)
Ceftazidim	3 670	8 (3)	0 (0) - 22 (4)
Cefepim	3 569	4 (7)	0 (0) - 22 (6)
Ciprofloxacilin	3 672	24 (1)	13 (0) - 53 (0)
Norfloxacilin	3 334	25 (1)	13 (0) - 53 (0)
Imipenem	3 669	12 (2)	0 (0) - 37 (0)
Meropenem	3 596	11 (2)	0 (0) - 32 (0)
Colistin	1 663	0 (1)	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

Acinetobacter baumannii. (1.10. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia



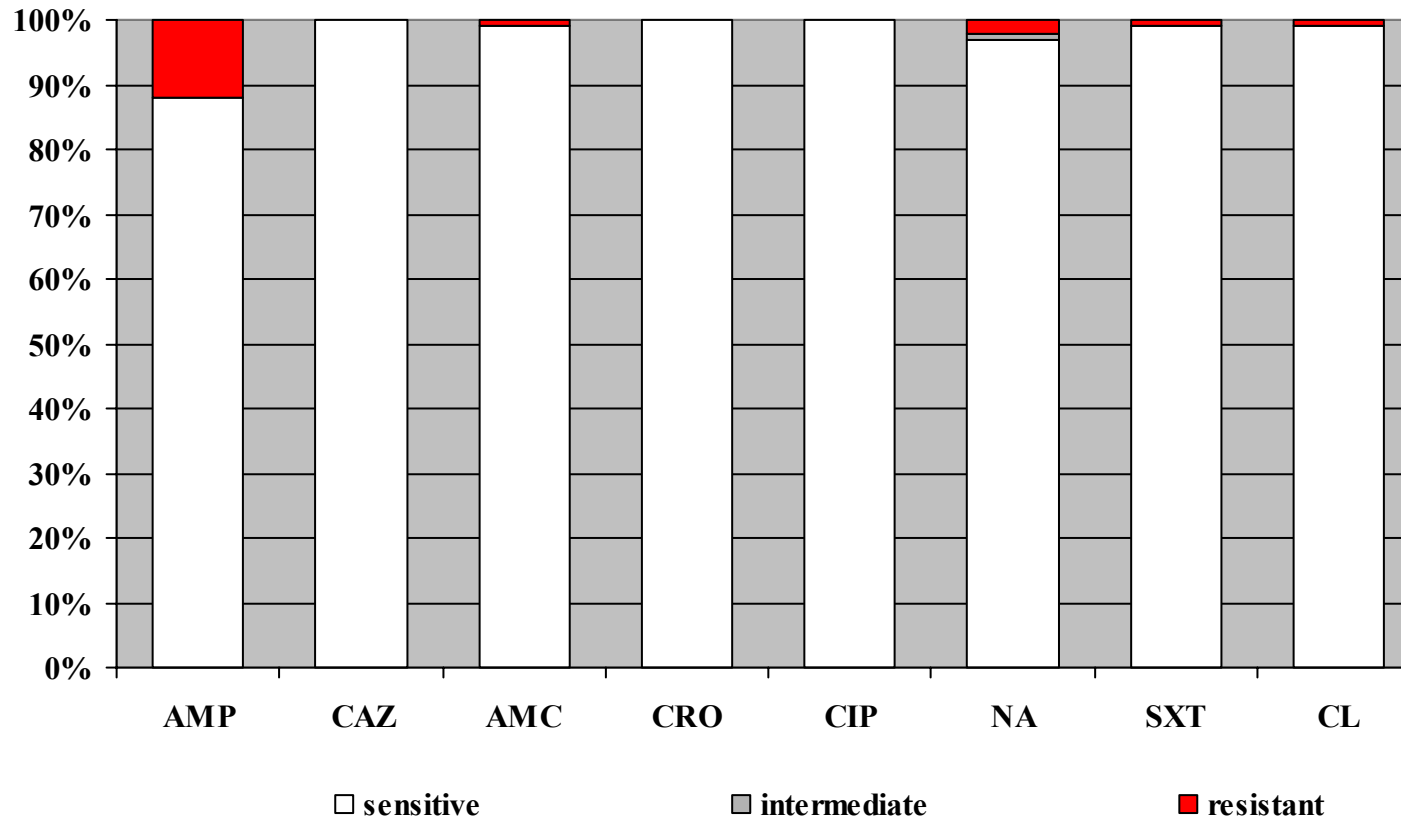
Acinetobacter baumannii

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 1.10.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 1.10. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 centers in Croatia

ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	Broj izolata No. of isolates	% rezistentnih (% intermedijarnih) izolata % of resistant (% of intermediate) isolates	Raspon lokalnih rezultata* Range of local results*
Ampicillin + sulbactam	1 097	9 (4)	0 (0) - 22 (0)
Piperacillin + tazobactam	1 145	57 (13)	29 (2) - 89 (1)
Ceftazidime	1 148	83 (3)	64 (5) - 98 (0)
Cefepime	1 144	71 (11)	33 (14) - 93 (3)
Meropenem	1 143	23 (10)	11 (30) - 48 (4)
Imipenem	1 148	23 (6)	15 (16) - 50 (1)
Ciprofloxacin	1 143	83 (2)	52 (10) - 98 (0)
Gentamicin	1 148	76 (3)	62 (0) - 93 (6)
Amikacin	1 148	57 (3)	31 (7) - 89 (0)

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

***Salmonella* spp. (1.01. - 31.12. 2009.) - osjetljivost na antibiotike u RH
- sensitivity to antibiotics in Croatia**



Salmonella spp.

- rezistencija na antibiotike u razdoblju od 01.01.- 31.12. 2009.
zbirni prikaz izolata iz 37 centra u RH
- antibiotic resistance for the period 01.01. - 31.12. 2009.
summary results for the isolates from 37 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*
Amoxicillin	4 937	12 (0)	0 (0) - 57 (19)
Ceftazidim	4 936	0 (0)	0 (0) - 0 (2)
Amoxicillin + clav. acid	4 936	1 (0)	0 (0) - 18 (0)
Ceftriaxone	4 935	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Ciprofloxacin	4 937	0 (0)	0 (0) - 0 (0)
Nalidixic acid	4 890	2 (1)	0 (0) - 6 (0)
Co-trimoxazole	4 936	1 (0)	0 (0) - 8 (0)
Cloramphenicol	4 876	1 (0)	0 (0) - 3 (2)

* 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 - 31.12.2009.

<i>Shigella</i> spp.	AMP			AMC			TE			NOR			CL			SXT		
	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %
<i>Shigella</i> Sonnei*	16	0	75	16	0	0	16	0	6	16	0	6	16	0	56	16	0	69
<i>Shigella</i> flexneri III*	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
UKUPNO* TOTAL	21	0	57	21	0	0	21	0	5	21	0	5	21	0	43	21	0	52

* podatak o postotku rezistencije nepouzdan zbog premalo izolata

Anearobne bakterije - rezistencija na antibiotike u RH / antibiotic resistance in Croatia, 01.01 - 31.12.2009.

Anaerobes

	AMP			AMC			PTZ			IMP			MTZ			CC		
	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %	No	I %	R %
<i>Bacteroides</i> spp.	128	2	87	151	1	3	151	0	1	148	0	0	151	0	5	150	5	25
<i>Clostridium</i> spp.*	24	0	13	32	3	0	32	0	0	32	0	3	29	3	24	32	0	25
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	102	1	18	105	1	1	100	0	0	101	0	0	106	0	28	106	1	9
UKUPNO TOTAL	254	1	52	288	1	2	283	0	0	281	0	0	286	0	15	288	3	19

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

**OSJETLJIVOST *M. TUBERCULOSIS*
U HRVATSKOJ U 2009. GODINI
SENSITIVITY OF M. TUBERCULOSIS
IN CROATIA, 2009**

Prim. Vera Katalinić-Janković, dr.med.

Mr. sc. Mihaela Obrovac, dipl. ing

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Služba za mikrobiologiju

Odjel za dijagnostiku tuberkuloze

Croatian National Institute of Public Health

Microbiology Service

Mycobacteriology Department

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

Prim. dr. Vera Katalinić-Janković, Mr. sc. Mihaela Obrovac, dipl. ing.
Tel./fax: 01/4683 – 010; 01/4683 – 388

e-mail: v.katalinic-jankovic@hzjz.hr ili
hzzjz-tbc@zg.htnet.hr

Sojevi *M. tuberculosis* izolirani u Hrvatskoj u 2009. godini

Incidencija tuberkuloze u Hrvatskoj u 2009. godini je bila 19/100 000 stanovnika, a *Mycobacterium tuberculosis* je potvrđen kod više od 70% novih slučajeva tuberkuloze. U mreži TBC laboratorija broj se smanjio za jedan i dijagnostika se provodila u 14 laboratorija organiziranih na tri razine. Iz podataka „Upitnika o radu TB laboratorija“ je vidljivo da se tekuće podloge još uvijek ne koriste za sve uzorke i ne zadovoljavaju standardi brzine javljanja pozitivnih rezultata. I dalje ih većina laboratorija koristi samo za paucibacilarne uzorke.

Pregledana su na tuberkulozu 55.175 klinička uzorka što je za 11% manje nego u prethodnoj godini. U samo 5,0 % uzoraka kultivacijom su otkrivene mikobakterije. Isto tako, ukupni broj izoliranih sojeva mikobakterija je bio 13% manji u odnosu na 2008. godinu i iznosio je 3.197 izolata.

M. tuberculosis je i dalje dominantna mikobakterija s 2763 (86,4%) izolata, a udio netuberkuloznih mikobakterija (NTM) je bio 13,6%. No zabilježeni apsolutni broj NTM od 434 izolata je najviši do sada te predstavlja porast NTM od 18% u odnosu na 2008. godinu. I tijekom 2009. godine iz humanih kliničkih materijala nije bilo izolata *M. bovis*, *M. caprae*, a ni *M. bovis* – BCG soja.

Mikobakterioze se u Hrvatskoj sustavno prate od 1982. godine. Uspoređujući s tuberkulozom, broj bolesnika s mikobakteriozom je relativno malen, no u promatranom razdoblju je apsolutni broj bolesnika u kontinuiranom porastu. Tako su 1995. g. registrirana samo 3 (0,07/100 000), u 2008. godini 24 (0,53/100 000), u 2009. godini 22 (0,48/100 000) bolesnika koji su zadovoljili sve dijagnostičke kriterije. Saprofitna mikobakterija *M. gordonae* bila je i u 2009. najzastupljenija. Identificirana je u 49,6% NTM izolata. Najčešće se radilo o kontaminaciji uzoraka, slučajnim nalazima, a zabilježena je i pseudoinfekcija u nekoliko zdravstvenih ustanova. Među uvjetno patogenim NTM u Hrvatskoj i dalje prevladava *M. xenopi* s 16% izolata, slijede *M. fortuitum* s 11,3%, *M. avium* i *M. intracellulare* s 6,4% izolata, a *M. kansasii* je u Hrvatskoj i dalje rijedak i otkriven je u svega 0,2% izolata. Među potvrđenim bolesnicima s mikobakteriozom u 10 slučajeva uzročnik je bio *M. xenopi*, u 4 *M. intracellulare*, u 5 *M. avium*, dok su *M. fortuitum*, *M. lentiflavum* i *M. abscessus* bili uzročnici bolesti kod pojedinačnih slučajeva mikobakterioze. *M. lentiflavum* je kao uzročnik bolesti prvi put zabilježen u Hrvatskoj u 2009. godini.

Trend pada broja rezistentnih sojeva, a time i bolesnika s rezistentnom tuberkulozom, nastavljen je i u 2009. godini. Od 2763 izoliranih sojeva *M. tuberculosis*, 2612 (94,5%) ih je bilo osjetljivo, a 153 (5,5%) rezistentno na prvu liniju antituberkulotika. Kod 68 (44,5%)

izoliranih sojeva utvrđena je monorezistencija na izoniazid (H) i streptomycin (S). Monorezistencija na izoniazid je bila kod 31 (20,3%) izolata, a streptomycin kod 37 (24,2%) izolata. Ni tijekom 2009. godine nije zabilježena monorezistencija na rifampicin (R) i etambutol (E). Višegodišnja pozitivnost 6 MDR bolesnika (5 novih MDR bolesnika u 2009. godini) razlogom je velikom broju izolata sojeva *M. tuberculosis* rezistentnih na 4 i više antituberkulotika iz prve linije.

Rezistencija na antituberkulotike u sojeva *M. tuberculosis* nastaje zbog spontanih mutacija u specifičnim regijama gena za koje je poznato da uzrokuju rezistenciju. Oko 96% sojeva rezistentnih na R imaju mutaciju u genu *rpoB*, a rezistencija na H povezana je s brojnim mutacijama koje pogađaju jedan ili više gena od kojih su najznačajniji *katG* i *inhA*. Na našem Odjelu za dijagnostiku tuberkuloze za određivanje mutacija u genima *rpoB*, *katG* i *inhA* koriste se komercijalni test Genotype MTBDR (Hain Lifescience) i in-house metoda višestrukog PCR uz korištenje specifičnih početnica koje su načinjene tako da otkrivaju postojanje mutacija u genima *katG* (Ser315Thr) i *inhA* (*inhA*^{C-15T}). Primjenom navedenih metoda bilo je moguće odrediti molekularnu osnovu rezistencije na R svih sojeva izoliranih u bolesnika s multirezistentnom tuberkulozom u 2009. godini, a na H u 76,9% sojeva. Mutacija u genu *katG*, čest prekursor multirezistencije, pronađena je u 45,4% multirezistentnih sojeva, a otkrivanje te mutacije u polirezistentnih i monorezistentnih sojeva predstavlja upozorenje o mogućem razvoju multirezistencije (Tablica 5). Mutacija u genu *inhA* (uzrokuje nisku razinu rezistencije na H) najčešća je u monorezistentnih sojeva (Grafikon 4).

***M. tuberculosis* strains isolated in Croatia in 2009**

In 2008, tuberculosis (TB) notification rate in Croatia was 22/100 000, thus continuing the trend from 2006 and 2007. *Mycobacterium tuberculosis* was confirmed in just over 70% of cases. The microbiological diagnostic of TB was conducted in 15 laboratories organized in three levels. According to the work analysis in 2007 and evaluation of the questionnaire on the work of TB labs (*Upitnik o radu TB laboratorija*), only one of the 14 Croatian labs didn't use liquid media thus not meeting the standards of rapid notification of positive results. Most laboratories are using liquid media only for paucibacillar samples although the use of liquid media for all samples is a standard based on new documents and norms of the World Health Organization. The reason is usually both financial and technical.

Tested for TB were 61.922 clinical samples, which is a 6% decrease comparing to 2007. Total of 4.4% samples showed mycobacteria after cultivation. Total number of 3665 isolated mycobacteria was increased comparing to 3217 isolated in 2007.

M. tuberculosis remained the predominant mycobacterium with 3299 isolates, but there was again an increase in number of nontuberculous mycobacteria (NTM) isolates detected. An absolute number of 365 NTM isolates achieved the 9.9% value. Although during 2008 bovine TB was detected in veterinary service, there were neither *M. bovis* nor *M. caprae* isolates from human clinical samples. *M. bovis* – BCG strain was isolated from one aspirate of BCGitis.

Although mycobacterioses as diseases are not reported to the epidemiology service, their occurrence is continuously monitored in Croatia since 1982. Compared to TB, the absolute number of patients with mycobacterioses is relatively low, but has been continuously growing in the observed period. To illustrate, in 1995 there were only 3 (0.07/100 000) patients that have met all the diagnostic criteria, and in 2008 there were 24 (0.53/100 000) patients. *M. gordonae*, a saprophyte mycobacterium, remained most frequently detected NTM in 2008 – it was identified in 37% of isolates. Most commonly there were either contaminated samples or accidental findings, but there were also two outbreaks of pseudoinfection in

healthcare institutions. *M. xenopi* continued to prevail among the conditionally pathogenic NTMs in Croatia with 14% of isolates. Following after *M. xenopi* were *M. avium* and *M. intracellulare* (13.9% isolates), *M. fortuitum* (12.9%) and *M. kansasii*, rarely isolated in Croatia with a mere 0.8% isolates. In 7 mycobacteriosis cases the causative agent was *M. xenopi*, in 4 *M. intracellulare*, in 7 *M. avium*, in 2 *M. kansasii*, while *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum* and *M. celatum* accounted for a single case of the disease each. It is interesting to notice that *M. celatum* as the causative agent was for the first time isolated in Croatia in 2008.

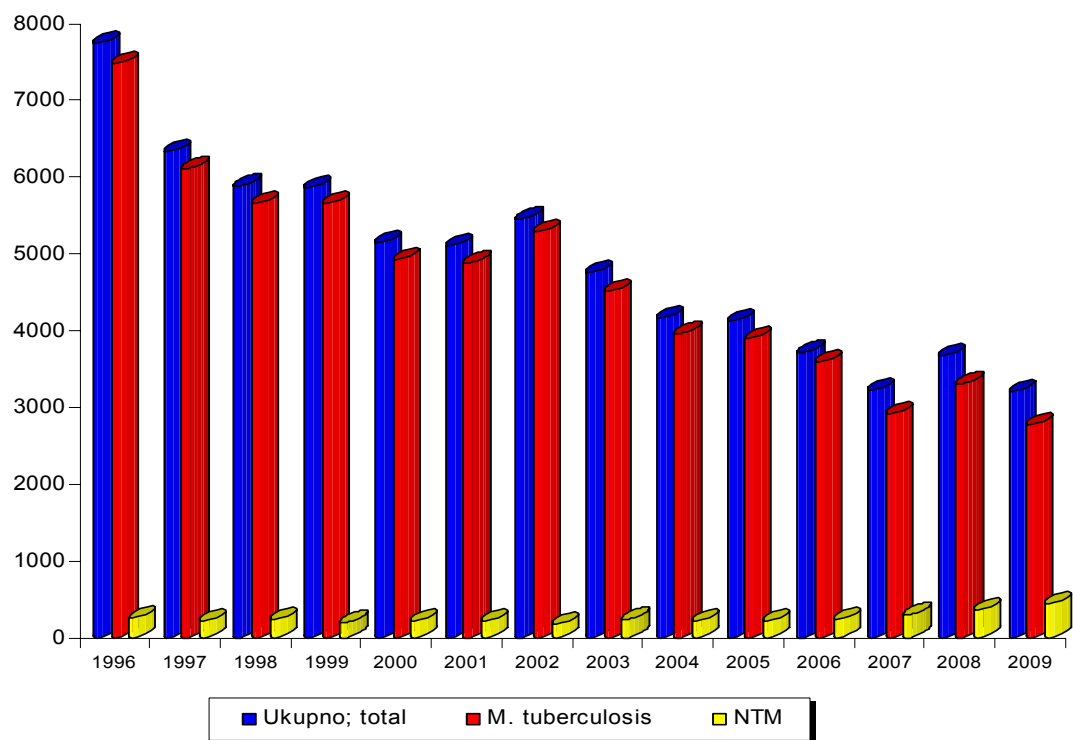
The decreasing trend in the number of resistant strains, consistent with the decrease in the number of patients suffering from resistant TB did not continue in 2008. Out of 3299 isolated strains of *M. tuberculosis*, 3120 (94.6%) were sensitive, and 179 (5.4%) resistant to the first line of antitubercotics. 83 (46.7%) strains were found monoresistant to the first line of antitubercotics. Like the previous years, most common was the resistance to isoniazid (H) with 28.7% isolates, followed by the resistance to streptomycin (S) with 18.0% strains. No resistance to rifampicin (R) or ethambutol (E) was registered.

Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains occurs following spontaneous mutation in target genes. Around 96% R-resistant strains have a mutation in the *rpoB* gene while the resistance to H is associated with a variety of mutations affecting one or more genes such as *katG* and *inhA*. At our TB Laboratory mutations in *rpoB*, *katG* and *inhA* genes are tested using the commercial Genotype MTBDR test and the in-house multiplex allele-specific PCR assay targeting a Ser315Thr mutation in the *katG* gene and an *inhA*^{C-15T} mutation. The genetic basis of the resistance to R was determined in all strains isolated in patients with multiresistant TB and to H in 76.9% strains. The mutation in *katG* gene, most frequently associated with development of multiresistance, was found in 45.4% of multiresistant strains. Discovering the same mutation in polyresistant as well as monoresistant strains is the warning of possible development of multiresistance (Table 5). Mutation in *inhA* gene, causing low level of H resistance, was identified most frequently in monoresistant strains (Graphicon 4).

Tablica –Table 1.
Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj, 1998. –2009.
Mycobacteria strains isolated in Croatia, 1998-2009

Godina Year	Ukupno mikobakterija Total	M. tuberculosis		M. bovis		Netuberkulozne mikobakterije Nontuberculous mycobacteria	
		Broj No	%	M. bovis	BCG - soj	Broj No	%
1998	5878	5650	96,1	-	1	227	3,8
1999	5864	5664	96,6	-	6	194	3,3
2000	5136	4927	95,9	-	1	208	4,0
2001	5109	4888	95,6	-	1	220	4,3
2002	5450	5280	96,9	-	2	168	3,1
2003	4760	4516	94,8	-	1	243	5,1
2004	4170	3958	94,9	1	3	208	5,0
2005	4114	3904	94,9	-	-	210	5,1
2006	3959	3717	93,9	-	2	240	6,1
2007	3217	2920	90,8	1	4	292	9,1
2008	3665	3299	90,0	-	1	365	9,9
2009	3197	2763	86,4	-	-	434	13,6

Grafikon – Graphicon 1.
Mikobakterije izolirane u Hrvatskoj, 1996. –2009.
Mycobacteria strains isolated in Croatia, 1996-2009



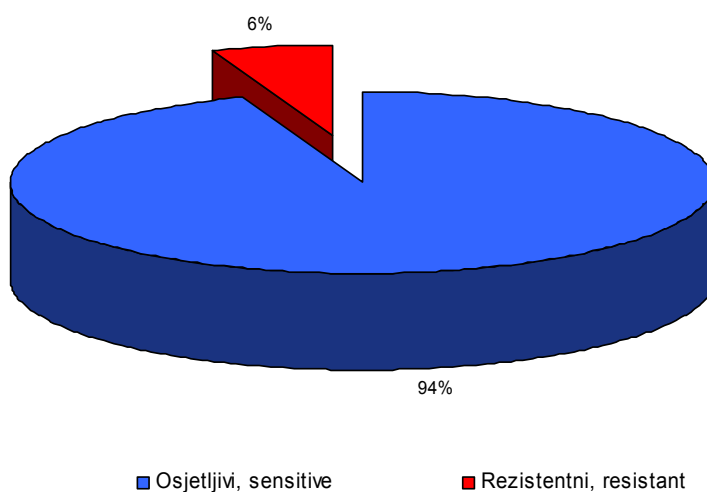
Tablica –Table 2.

Osjetljivost sojeva *M. tuberculosis* na antituberkulotike u Hrvatskoj, 2009. g.
*Drug Susceptibility Testing of *M. tuberculosis* strains in Croatia, 2009*

Ustanova <i>Institution</i>	M. tuberculosis <i>strains</i>	Osjetljivi <i>Sensitive</i>	Rezistentni <i>Resistant</i>
ZZJZ Split	23	22	1
ZZJZ Šibenik	62	56	6
ZZJZ Čakovec	33	28	3
ZZJZ Pula	88	88	-
OB Nova Gradiška	29	29	-
ZZJZ Zadar	112	112	-
SB Klenovnik	963	871	92
ZZJZ Slav. Brod	55	55	-
KB Split	101	97	4
ZZJZ Osijek	132	132	-
ZZJZ Virovitica	54	54	-
ZZJZ Rijeka	145	145	-
HZJZ	589	558	33
KB Jordanovac	377	365	12
Ukupno	2763	2612	153

Grafikon – Graphicon 2.

Proporcija osjetljivih i rezistentnih sojeva *M. tuberculosis*
*Proportion of drug sensitive and resistant *M. tuberculosis* strains*



Tablica -Table 3.**Rezistentni sojevi M. tuberculosis u Hrvatskoj, 2009. godina***Drug resistant M. tuberculosis strains isolated in Croatia in 2009*

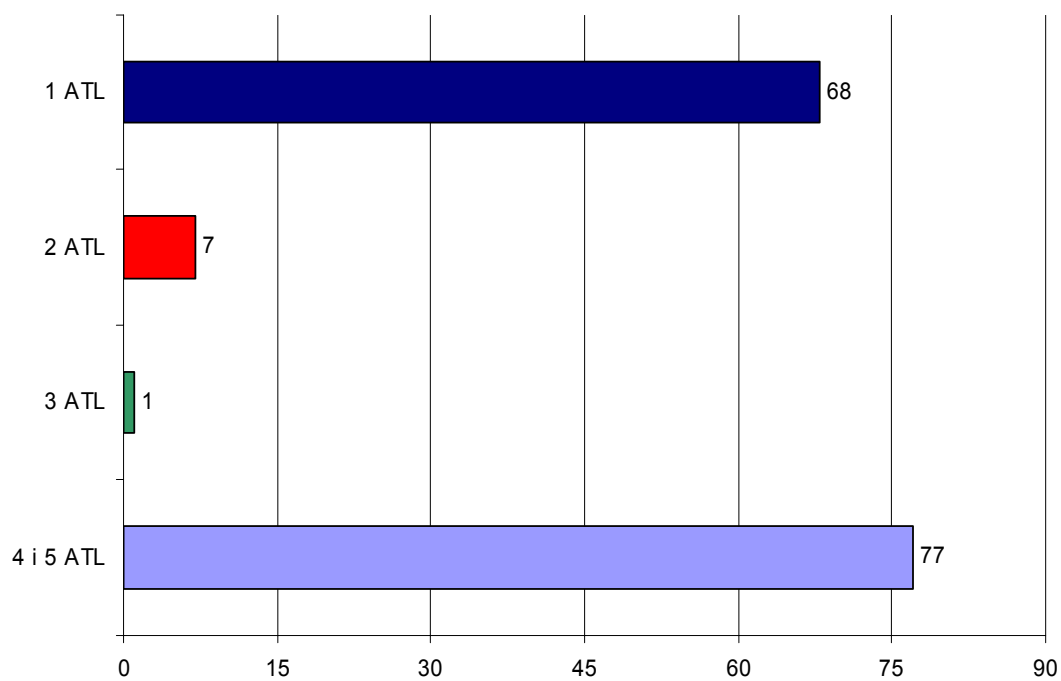
1 ATL	Broj sojeva (No.)
S (streptomycin)	37 (24,2%)
H (izoniazid)	31 (20,3%)
R (rifampicin)	-
Z (pirazinamid)	-
	68 (44,4%)
2 ATL	
S,H	3 (2,0%)
H,R	4 (2,6%)
E,Z	-
	7 (4,6%)
3 ATL	
H,R,S	1
H,R,E	-
H,R,Z	-
S,R,Z	-
S,H,Z	-
	1 (0,6%)
4 i 5 ATL	
S,H,R,E	9 (5,9%)
S,H,R,Z	6 (3,9%)
H,R,E,Z	-
S,H,E,Z	-
S,H,R,E,Z	62 (40,5%)
	77 (50,3 %)
Ukupno - Total	153 (100,0%)

Legenda - Key: ATL – antituberkulozni lijekovi
antituberculosic drugs

Grafikon – Graphicon 3.

Rezistentni sojevi *M. tuberculosis* u Hrvatskoj, 2009. godina

Drug resistant M. tuberculosis strains isolated in Croatia in 2009



Tablica -Table 4.

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) izolirane u Hrvatskoj u 2009. godini
Nontuberculous mycobacteria (NTM) isolated in Croatia in 2009

	<i>Vrsta</i>	Broj	%
UVJETNO PATOGENE MIKOBAKTERIJE			
sporog rasta	<i>M. avium</i>	14	3,2
	<i>M. intracellulare</i>	14	3,2
	<i>M. kansasii</i>	1	0,2
	<i>M. xenopi</i>	70	16,1
	<i>M. lentiflavum</i>	2	0,5
	<i>M. interjectum</i>	2	0,5
brzog rasta	<i>M. fortuitum</i>	49	11,3
	<i>M. chelonae</i>	12	2,8
	<i>M. peregrinum</i>	2	0,5
	<i>M. abscessus</i>	10	2,3
	<i>M. mucogenicum</i>	1	0,2
	<i>M. immunogenum</i>	1	0,2
SAPROFITNE MIKOBAKTERIJE			
sporog rasta	<i>M. goodii</i>	215	49,6
	<i>M. terrae</i>	21	4,8
	<i>M. nonchromogenicum</i>	4	0,9
	<i>M. triviale</i>	6	1,4
brzog rasta	<i>M. flavescens</i>	1	0,2
	<i>M. vaccae</i>	4	0,9
	<i>M. thermoresistibile</i>	1	0,2
	<i>M. phlei</i>	2	0,5
	<i>Mycobacterium</i> sp.	2	0,5
Ukupno		434	100

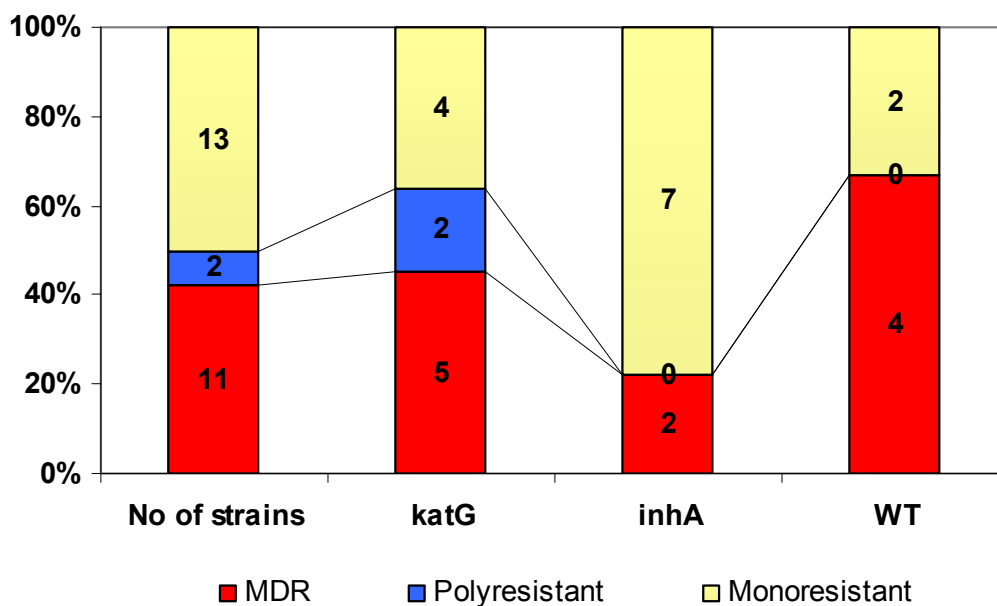
Tablica -Table 5.

Mutacije odgovorne za rezistenciju na rifampicin i izoniazid u 2009. godini
Mutations responsible for rifampicin and isoniazid resistance in 2009

	No of strains	<i>katG</i>	%	<i>inhA</i>	%	WT	%	<i>rpoB</i>
MDR	11	5	45,4	2	18,2	4	36,4	11
Polyresistant	2	2	100	/	/	/	/	/
Monoresistant	13	4	30,7	7	53,8	2	15,4	/
Total	26	11	42,3	9	34,6	6	23,1	

Grafikon – Graphicon 4.

Udio pojedinih mutacija odgovornih za rezistenciju na izoniazid u 2009. godini
Proportion of mutations responsible for isoniazid resistance in 2009



**EUROPEAN ANTIBIOTIC RESISTANCE
SURVEILLANCE SYSTEM (EARSS)**

Prof.dr.sc. Smilja Kalenić

Klinički bolnički centar Zagreb

Referentni centar za bolničke infekcije

Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske

Clinical Hospital Centre Zagreb

Reference Centre for Hospital Infections

Ministry of health and Social Welfare, Republic of Croatia

Predstavnici Republike Hrvatske u EARSS projektu

Croatian Representatives in EARSS Project

Prof.dr.sc. Smilja Kalenić

Prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević

Izješće o European Antibiotic Surveillance System (EARSS) projektu

Republika Hrvatska sudjeluje u projektu EARSS od 01.07.2001. godine. Za sudjelovanje u projektu prijavilo se u početku više od 20 laboratorija, no kako se zasada projekt sastoji od praćenja rezistencije samo invazivnih izolata (iz hemokultura i likvora), laboratoriji iz Zavoda za javno zdravstvo koji ne obrađuju uzorke od hospitaliziranih bolesnika, zasada ne sudjeluju aktivno u projektu. Laboratorij Referentnog Centra za bolničke infekcije prikuplja podatke i sojeve *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.faecium* i *P.aeruginosa*, a laboratorij Referentnog centra za praćenje antimikrobne rezistencije prikuplja podatke i sojeve *S.pneumoniae*, *E.coli* i *K.pneumoniae*; sve podatke upisuje u formulare data manager u RC za bolničke infekcije (dr. Zrinka Bošnjak) i šalje putem elektronske pošte u RIVM, Bilthoven, Nizozemska.

Tijekom 2009. godine aktivno je sudjelovalo 18 laboratorija, koji pokrivaju ukupno preko 80% populacije Republike Hrvatske, tako da se rezultati mogu smatrati visoko značajnima.

Sumarni rezultati projekta u 2010. godini prikazani su u donjoj tablici.

Izolat	Broj lab.	Broj izolata	Antibiotik	% I+R
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	463	Kloksacilin: Vankomicin:	36.7 0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	100	Penicilin:	13.5 (I) 5.7 (R)
		78	Eritromicin:	7.6
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	152	Gentamicin: Vankomicin:	36.2 0
<i>Enterococcus faecium</i>	9	71	Gentamicin: Vankomicin:	68.5 11.4
<i>Escherichia coli</i>	16	911	Ampicilin: Gentamicin: Ciprofloksacin: ESBL:	55.1 8.2 16.1 5.3
<i>K.pneumoniae</i>	16	318	Gentamicin: Ciprofloksacin: ESBL: Karbapenemi:	47.4 50.8 53.1 0
<i>P.aeruginosa</i>	15	212	Gentamicin: Karbapenemi: Ceftazidim: Ciprofloksacin:	37.1 30.9 11.5 29.2

Komentar:

Postotak MRSA ostao je na razini većine godina dosada (oko 36%); i dalje nemamo vankomicin-rezistentnih *S. aureus*. Postotak *S. pneumoniae* slabije osjetljivih na penicilin je jednak, ali je broj rezistentnih sojeva porastao sa 4% u 2008. godini na 5.7% u 2009. godini.

Rezistencija *E. coli* na ampicilin i gentamicin praktički je jednaka onoj od prošle godine a rezistencija na ciprofloksacin je ponovo porasla; postotak izolata koji proizvode ESBL raste.

E. faecalis podjednako je rezistentan na gentamicin i na vankomicin, dok je rezistencija *E. faecium* u većem porastu.

P. aeruginosa i *K. pneumoniae* visoko su rezistentne na antibiotike koji se upotrebljavaju u rutinskom liječenju sepse. Rezistencija *K. pneumoniae* na antibiotike nije se mijenjala u 2009. godini. Rezistencija *P. aeruginosa* smanjena je na sve antibiotike koje pratimo.

Projekt EARSS od četvrte četvrtine 2009. godine neće se više odvijati na isti način, preko RIVM u Nizozemskoj, već izravno preko TESSY sustava ECDC-a u Stockholmu, te ga za Republiku Hrvatsku preuzima Referentni centar za praćenje rezistencije bakterija.

Report on the European Antibiotic Surveillance System (EARSS) Project

Croatia has been participating in EARSS from 1 July 2001. In the beginning, more than 20 laboratories were interested to participate. In the project, only blood isolates are surveyed, so Public Health Institutes laboratories, that have no specimens from hospitalized patients, can not actively participate. Laboratory of Reference Centre for Hospital Infections collects forms and strains of *S.aureus*, *E.faecalis*, *E.faecium* and *P.aeruginosa*, while laboratory of Reference Centre for Antimicrobial Resistance Surveillance collects forms and strains of *S.pneumoniae*, *E.coli* and *K.pneumoniae*. All data are filled in by data manager in RC for Hospital Infections (dr. Zrinka Bošnjak) and sent electronically to RIVM, Bilthoven, The Netherlands.

During 2009 18 laboratories have actively participated in the project; these laboratories cover over 80% Croatian population, so results can be considered as highly significant for Croatia.

Summary results of Croatian EARSS 2008 are shown in the Table below.

Isolate	No of labs	No of isolates	Antibiotic	% I+R
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	463	Cloxacillin: Vancomycin:	36.7 0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	100	Penicillin:	13.5 (I) 5.7 (R)
		78	Erythromycin:	7.6
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	152	Gentamicin: Vancomycin:	36.2 0
<i>Enterococcus faecium</i>	9	71	Gentamicin: Vancomycin:	68.5 11.4
<i>Escherichia coli</i>	16	911	Ampicillin: Gentamicin: Ciprofloxacin: ESBL:	55.1 8.2 16.1 5.3
<i>K.pneumoniae</i>	16	318	Gentamicin: Ciprofloxacin: ESBL: Carbapenems	47.4 50.8 53.1 0
<i>P.aeruginosa</i>	15	212	Gentamicin: Carbapenems: Ceftazidime: Ciprofloxacin:	37.1 30.9 11.5 29.2

Comments:

Percentage of MRSA is on the same level as many years now (about 36%); there was no vancomycin-resistant *S. aureus*. Percentage of non-susceptible *S. pneumoniae* was the same, but the number of resistant strains has increased from 4% in 2008 to 5.7% in 2009.

Resistance of *E. coli* to ampicillin and gentamicin is practically equal as last year, but resistance to ciprofloxacin is again increasing; percentage of ESBL producing strains is increasing.

E. faecalis resistance to gentamicin and vancomycin is the same, but the resistance of *E. faecium* to both antibiotics is increasing.

P. aeruginosa and *K. pneumoniae* are both highly resistant to most antibiotics used in the treatment of sepsis. Resistance of *K. pneumoniae* has not been changed in 2009, while the resistance of *P. aeruginosa* was decreased to all antibiotics in the scheme.

EARSS project has been prolonged for another year, to be managed further in RIVM, Bilthoven. After that time (from October 2009), it will be moved to ECDC, Stockholm, through TESSY system, and for Croatia will be managed by Reference Centre for resistance surveillance.

POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U HRVATSKOJ
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN CROATIA

European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC)

Izvešće pripremili:
Report prepared by:

Dr. Marina Payerl Pal

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

Prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević

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

Predstavnici Hrvatske u ESAC projektu
ESAC Representatives for Croatia

Prof.dr.sc. Arjana Tambić Andrašević

Prof.dr.sc. Igor Francetić

Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj *Antibiotic consumption in Croatia*

Podaci o potrošnji antibiotika u Hrvatskoj prikupljeni u okviru ESAC programa

Uključivanjem u the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) 2001.g. Hrvatska je počela pratiti potrošnju antibiotika izraženu kao broj definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika dnevno (DDD/TID). Metodologija praćenja razrađena kroz ESAC program omogućila je kontinuirano praćenje potrošnje i uočavanje trendova u potrošnji te usporedbu s drugim europskim državama koje sudjeluju u ESAC-u. Rezultati o potrošnji antibiotika koji se prikupljaju u okviru ESAC programa zasnivaju se na podacima veleprodaje antibiotika u Hrvatskoj pri čemu je moguće odvojeno prikazati bolničku i izvanbolničku potrošnju (tablice 1 i 2). Podaci se prikupljaju na petoj, a objavljuju na četvrtoj razini WHO ATC/DDD klasifikacije. I ove godine izvanbolnička potrošnja čini 94% ukupne potrošnja antibiotika. Detaljnija analiza izvanbolničke potrošnje prema vrsti pacijenata i pojedinim dijagnozama još nije moguća, ali bi se mogla ostvariti nakon uhodavanja novog informatičkog sustava Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO).

U 2009. godini se nastavlja trend u smanjenju potrošnje antibiotika u posljednje tri godine. U izvanbolničkoj potrošnji smanjena je ili ostala ista potrošnja gotovo svih grupa antibiotika osim cefalosporina treće generacije (tablica 1). Slično je zabilježeno i u bolničkoj potrošnji, gdje cefalosporini treće generacije i fluoroquinoloni predstavljaju jedine grupe antibiotika s laganim porastom potrošnje (tablica 2). Pad potrošnje penicilina rezistentnih na beta-laktamaze je vjerojatno odraz nestašice ovih pripravaka na hrvatskom tržištu.

Podaci o potrošnji antibiotika izraženi na način kako se to zahtjeva u ESAC programu su dovoljno osjetljivi za uočavanje promjena potrošnje u izvanbolničkoj sredini, no nedovoljno precizni za uočavanje pomaka u bolničkoj potrošnji, naročito rezervnih antibiotika. Stoga je Odbor na inicijativu APUA Croatia odjeljka započeo 2004.g. skupljanje podataka o potrošnji antibiotika u individualnim bolnicama pri čemu se 100 bolničkih dana (BOD) koristi kao denominator.

U okviru ESAC 3 projekta od 2007. g. pokrenut je niz podprojekata koji se bave detaljnijom analizom potrošnje antibiotika u bolnicama, domovima za umirovljenike, izvanbolničkoj sredini, a jedan podprojekt se bavi i analizom socioekonomskih čimbenika na potrošnju antibiotika. Hrvatska se uključila u podprojekte o potrošnji antibiotika u bolnicama, o potrošnji u domovima za umirovljenike te u podprojekt o socioekonomskim čimbenicima. Detaljnije informacije o ESAC podprojektima su dostupne na www.esac.ua.ac.be.

Antibiotic consumption data for Croatia collected through the ESAC programme

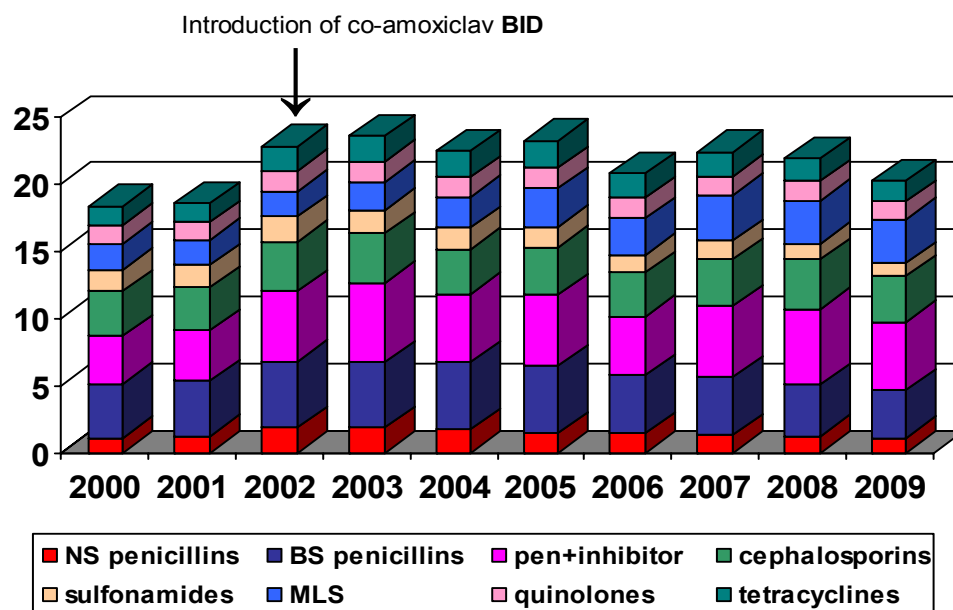
After joining the European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) in 2001 Croatia started to analyse antibiotic consumption data expressed as defined daily doses per thousand inhabitants daily (DDD/TID). The ESAC surveillance methodology enabled continuous monitoring of antibiotic use and assessing trends in consumption. Furthermore it enabled Croatia to compare its data with other European countries who are taking part in ESAC. Antibiotic consumption data collected through ESAC programme are based on the Croatian wholesales data and this system enables us to present hospital and ambulatory antibiotic consumption data separately (table 1 and 2). Antibiotic consumption data are collected at the 5th level and presented at the 4th level of the WHO ATC/DDD classification. Croatia is among the countries that are able to present hospital and ambulatory antibiotic consumption data separately (table 1 and 2). Again this year ambulatory care consumption presents 94% of total antibiotic consumption. The more detailed analysis of antibiotic consumption in ambulatory care related to patient population and diagnosis is still out of reach but could be achieved after the implementation of the new informatization system in the Croatian Health Insurance Institute (CHII).

In 2009 the decreasing trend in antibiotic consumption that started two years ago continued. In ambulatory care consumption of almost all antibiotic classes decreased or remained the same with the exception of 3rd generation cephalosporins (table 1). Similarly 3rd generation cephalosporins and fluoroquinolones were the only antibiotic classes with slight increase in hospital consumption (table 2). Decrease in the consumption of penicillins resistant to beta-lactamases is probably due to the shortage of these drugs at the Croatian market.

Antibiotic consumption data expressed the way ESAC requires are sensitive enough to record changes in ambulatory care consumption but are not sufficiently sensitive to record shifts in hospital consumption, especially the shifts in consumption of antibiotics with restricted use. Therefore, in 2004 the Committee accepted the initiative of the APUA Croatia Chapter to start collecting antibiotic consumption data from individual hospitals using bed days (BD) as a denominator.

In 2007 a number of ESAC 3 subprojects were initiated aiming to analyze in more details antibiotic consumption in hospitals, nursing homes and ambulatory care and to analyze the influence of socioeconomic factors on consumption. Croatia got involved in hospital, nursing home and socioeconomic subprojects. Further information on ESAC subprojects is available at www.esac.ua.ac.be.

Slika 1 *Figure 1*
 Izvanbolnička potrošnja antibiotika 2000 - 2009
 Ambulatory antibiotic consumption 2000 – 2009



Tablica 1. Table 1**Izvanbolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)****Ambulatory antibiotic consumption (DDD/TID)**

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
JO1AA	Tetraciklini Tetracyclines	1,39	1,82	1,90	1,91	2,01	1,74	1,81	1,73	1,57
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	4,09	4,95	4,82	5,10	5,07	4,30	4,31	3,86	3,60
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	1,18	1,78	1,85	1,71	1,42	1,41	1,34	1,24	1,07
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,00
JO1CR	Kombinacije s beta- laktamaza inhibitorima	3,77	5,21	5,9	5,04	5,21	4,43	5,26	5,61	5,06
JO1DA	Cefalosporini I gen. I gen. cephalosporins	1,65	1,99	1,94	1,87	1,85	1,66	1,88	1,56	1,21
	Cefalosporini II gen. II gen. cephalosporins	1,14	1,34	1,37	1,19	1,29	1,15	1,02	1,55	1,59
	Cefalosporini III gen. III gen. cephalosporins	0,38	0,35	0,44	0,39	0,42	0,42	0,56	0,55	0,61
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	1,70	1,85	1,72	1,64	1,57	1,35	1,4	1,17	0,98
JO1F	Macrolides, lincosamides	1,88	1,92	2,07	2,27	2,82	2,73	3,40	3,24	3,24
JO1G	Aminoglycosides	0,06	0,04	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
JO1MA	Fluoroquinolones	1,34	1,52	1,53	1,47	1,57	1,56	1,41	1,41	1,33
JO1XE	Nitrofurantoin							0,47	0,63	0,68
UKUPNO TOTAL		18,65	22,86	23,61	22,66	23,29	20,81	22,92	22,60	20,95

Tablica 2. Table 2
Bolnička potrošnja antibiotika (DDD/TID)
Hospital antibiotic consumption (DDD/TID)

ATC šifra ATC code	ANTIBIOTIK ANTIBIOTIC	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
JO1AA	Tetracyclines	0,07	0,12	0,15	0,08	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06
JO1CA	Penicilini širokog spektra Broad spectrum penicillins	0,27	0,30	0,33	0,15	0,15	0,12	0,09	0,08	0,05
JO1CE	Penicilini uskog spektra Narrow spectrum penicillins	0,08	0,24	0,35	0,20	0,14	0,12	0,10	0,06	0,01
JO1CF	Beta-laktamaza rezistentni penicilini Beta-lactamase resistant penicillins	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03	0,04	0,02	0,00
JO1CR	Kombinacije s beta-laktamaza inhibitorima	0,52	0,64	0,79	0,40	0,36	0,27	0,22	0,25	0,23
JO1DA	Cefalosporini I gen. cephalosporins	0,14	0,20	0,17	0,09	0,11	0,10	0,11	0,09	0,10
	Cefalosporini II gen. cephalosporins	0,26	0,28	0,19	0,27	0,25	0,22	0,22	0,19	0,15
	Cefalosporini III + IV gen. cephalosporins	0,09	0,09	0,12	0,09	0,12	0,11	0,13	0,14	0,16
JO1DH	Carbapenems	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,04	0,04	0,04
JO1EE	Sulfonamides + trimethoprim	0,09	0,14	0,20	0,09	0,08	0,07	0,07	0,06	0,06
JO1F	Macrolides, lincosamides	0,13	0,14	0,16	0,10	0,12	0,10	0,11	0,11	0,12
JO1G	Aminoglycosides	0,11	0,15	0,12	0,10	0,11	0,10	0,09	0,10	0,10
JO1MA	Fluoroquinolones	0,16	0,18	0,22	0,15	0,18	0,17	0,19	0,19	0,21
JO1XA	Glycopeptides	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
JO1XD	Metronidazole	0,03	0,06	0,06	0,01	0,06	0,05	0,06	0,06	0,07
JO1XE	Nitrofurantoin							0,01	0,01	0,01
UKUPNO TOTAL		2,04	2,52	2,94	1,80	1,84	1,57	1,57	1,49	1,40

Potrošnja antibiotika u hrvatskim bolnicama

Osnutkom Interdisciplinarnе sekcije za kontrolu rezistencije na antibiotike (ISKRA), praćenje bolničke potrošnje antibiotika postala je obveza svih bolničkih institucija, stoga je i u 2009. godini nastavljeno praćenje bolničke potrošnje antibiotika prema preporučenoj metodologiji.

Metodologija prikupljanja podataka je standardizirana, što znači da se podaci dostavljaju u ABC kalkulatoru (verzija pripremljena za hrvatsko tržište), što je najpoželjniji način ili prema uputi u kojoj je pojašnjeno kako prikazati potrošnju u paketićima, ampulama ili bočicama određenog antibiotika. Podaci o potrošnji antibiotika koji pripadaju skupini J01 (antimikrobni lijekovi za sistemnu upotrebu) u skladu s ATK klasifikacijom prikupljaju se na petoj razini, a rezultati se prikazuju na trećoj razini WHO ATC/DDD klasifikacije.

Od početka prikupljanja podataka o bolničkoj potrošnji antibiotika potiče se slanje podataka u ABC kalkulatoru, koji se svake godine ažurira i tako pripremljen za naše tržište redovito šalje na CD-u uz službeno pismo svim bolnicama. Međutim, uočavaju se određeni problemi, među kojima su slanje podataka u ABC kalkulatoru sa „starom“ podlogom (nedostaju neki od antibiotika uvedeni na tržište tijekom prethodne godine) te prepravljanje ABC kalkulatora (dodavanjem novih kolumni). Nadalje, sve ustanove ne dostavljaju potrebne podatke (bolničkoopskrbni dani, broj primitaka) upisane u formularu, što je neophodno za konačnu obradu podataka o potrošnji. Dvije bolnice dostavljaju podatke o potrošnji već preračunate u DDD bez potrebnih, ostalih podataka te se ne mogu uspoređivati s ostalim ustanovama po nekim od kriterija.

Četiri opće bolnice i jedna klinička ustanova nisu dostavile podatke o potrošnji antibiotika u JIL-u. Problem u obradi čini i nepoštivanje roka za slanje podataka te nepoznavanje kontakt osobe u svakoj bolnici za rješavanje eventualnih spornih pitanja.

Kako bi se podaci mogli pratiti i međusobno uspoređivati neophodno je cjelovito slanje traženih podataka prema standardnom obrascu i u pripremljenom ABC kalkulatoru za naše tržište za godinu koja se prati.

Podatke za 2009. godinu poslale su 64 bolničke ustanove, što predstavlja gotovo sto postotni odaziv. Podatke je dostavilo 14 kliničkih ustanova, 23 opće bolnice, 19 specijalnih bolnica te 8 psihijatrijskih.

Prateći bolničku potrošnju antibiotika uočava se, među **kliničkim ustanovama**, da je raspon bolničke potrošnje antibiotika iznimno širok i zadnje godine se kreće od 24 do 146,7 DDD/100 BOD-a, što ovisi o tipu kliničke ustanove, odnosno specijalnosti kojom se ustanova bavi. Unazad tri godine samo kod dvije kliničke ustanove (K 04 i K 05) se uočava kontinuirani trend porasta bolničke potrošnje. Kliničke ustanove K 01 i K 11 bilježe kontinuirani pad u potrošnji antibiotika tijekom trogodišnjeg razdoblja.

Kod **općih bolnica** trend porasta bolničke potrošnje bilježi se u šest bolnica: O 01, O 05, O 08, O 12, O 22, O 23.

Iako su opće bolnice najhomogenija skupina bolnica, koje se mogu međusobno uspoređivati, postoje velike razlike u potrošnji antibiotika. U skupinu s najvišom potrošnjom, iznad 70 DDD/100 BOD, ulaze dvije bolnice (O15, O23).

Kod pet općih bolnica potrošnja se kreće u rasponu od 61 do 70 DDD/100 BOD, dok je bolnička potrošnja antibiotika u većini općih bolnica (njih 9) u rasponu od 51 do 60 DDD/100 BOD. U šest općih bolnica potrošnja se kreće u rasponu od 40 do 50 DDD/100 BOD. Kod bolnica O 05 i O 12 uočava se trend kontinuiranog porasta u potrošnji antibiotika.

Posebno se ističe bolnica O 12, kod koje je u periodu od tri godine potrošnja porasla za čak 20 DDD/100 BOD.

Jedino se kod bolnica O 06 i O 07 bilježi kontinuirani pad u potrošnji antibiotika u praćenom razdoblju.

Skupina **specijalnih bolnica** vrlo je heterogena skupina bolničkih ustanova unutar koje se nalaze specijalne bolnice za plućne bolesti, medicinsku rehabilitaciju, ortopediju, produženo liječenje, kronične bolesti tako da je i kretanje potrošnje antibiotika u vrlo širokom rasponu od 0 do 68,2 DDD/100 BOD.

Prateći bolničku potrošnju antibiotika kroz tri godine uočava se trend kontinuiranog porasta potrošnje u specijalnim bolnicama S 01, S 04 i S 09. Kod bolnice S2 uočava se značajan pad u potrošnji antibiotika i to sa 62,4 DDD/100 BOD u 2007. na 31,1 DDD/100 BOD u 2009. godini.

Psihijatrijske bolnice spadaju u red ustanova s najnižom potrošnjom antibiotika koja se kreće u rasponu od 3,3 do 12,5 DDD/100 BOD. Međutim, u polovine (P 02, P 04, P 05, P 07) se uočava trend porasta potrošnje antibiotika u zadnje tri godine.

Nakon trogodišnjeg praćenja bolničke potrošnje antibiotika može se zaključiti da postoji dobro razrađena metodologija prikupljanja podataka o bolničkoj potrošnji antibiotika, koju koristi većina bolničkih ustanova. Najveći problem u obradi podataka predstavlja nepotpunost podataka (formular s podacima o broju BOD-a i broju primitaka) te djelomična nestandardiziranost u slanju podataka i nepoštivanje vremenskog roka za slanje podataka. Prikupljeni podaci daju dobar uvid u bolničku potrošnju antibiotika na razini Hrvatske zbog odličnog odaziva ustanova, kao i za svaku bolnicu posebno. Očito je da najveću korist od prikupljenih i obrađenih podataka imaju individualne bolnice, koje nakon razdoblja od tri godine mogu uočavati trendove u potrošnji antibiotika u vlastitoj ustanovi, kao i specifičnosti u potrošnji određenih klasa antibiotika. Ti podaci pojedinih bolnica su dobro polazište za analizu te eventualne intervencije u primjeni i odabiru pojedinih klasa antibiotika u liječenju bolničkih pacijenata. Podaci o potrošnji antibiotika uz podatke o kretanju bakterijske rezistencije u vlastitoj sredini od koristi su svim bolničkim liječnicima bez obzira na specijalnost te pružaju cjelovitu sliku jedne bolničke sredine. Podaci bi trebali poslužiti svakoj ustanovi kao polazište za razvoj strategije u odabiru promišljene, racionalne i efikasne antibiotske terapije i njezine primjene.

Antibiotic Consumption in Croatian Hospitals

With the founding of the Interdisciplinary Section for Antibiotic Resistance Control (ISKRA), monitoring of hospital antibiotic consumption has become an obligation of all hospitals in Croatia. As a result, in 2009 monitoring continued according to the recommended methodology. Methodology of collecting these data is standardised and has to be delivered in ABC calculator (version adapted for Croatian market), which is the most preferable way or which according to instructions consist of table with examples, including specific instructions on how antibiotic consumption data must be presented. Antibiotic consumption data which belongs to J01 group (antimicrobial drugs for systematic usage) was collected at the fifth level and the results were published at the third level of ATC/DDD classification.

From the beginning of collecting antibiotic data we supported usage of ABC calc. which is adapted and updated for Croatian market and arrives to hospitals on CD together with the official letter.

However, some problems were noticed, e.g. sending the data in “old” ABC calc. (missing some antibiotics which were introduced on Croatian market during previous year), and alteration of ABC calc. (adding new columns). Some hospitals have not submitted all necessary data (bed days, hospital admissions) in the form. Requested data are necessary for complete analysis.

Two hospitals have delivered their data in DDDs without data which are necessary for comparison with the other institutions according to some criteria.

Four general hospitals and one clinical hospital have not sent their data for intensive care unit.

The problem in analysing data arises because of non-compliance of deadline for data submission and lack of knowledge of the person in charge of unclear data in each hospital.

For good surveillance and comparison of data it is essential to have full report and as I have emphasised again the data has to be delivered in ABC calculator (version 3.1 adapted for Croatian market).

For 2009 data has been delivered from 64 hospital institutions, what is almost a hundred percent response. Data has been delivered from 14 clinical institutions (clinical hospital centres, clinical hospitals), 23 general hospitals, 8 psychiatric institutions, and 19 specialized institutions.

Following hospital antibiotic consumption among **clinics**, it is observed that the range of hospital antibiotic consumption is wide, and in the last year it ranged between 24 to 146.7 DDD/100 BD, depending on the type of clinical facility, or, more precisely on the speciality of the facility. In the last three years we detected in only two clinical institutions (K 04 and K 05) a continuous upward trend of hospital spending. Clinical facilities K 01 and K 11 recorded a continuous fall in the consumption of antibiotics over a three year period.

In **general hospitals** growing trend of hospital spending was recorded in six hospitals: O 01, O 05, O 08, O 12, O 22, O 23. Although the general hospital is the most homogeneous group of hospitals, which can be compared with each other, there are large differences in the consumption of antibiotics. The group with the highest consumption of over 70 DDD/100 BD, almost 75 includes two hospitals (O 15, O 23). In five general hospitals consumption ranges 61-70 DDD/100 BD, while the hospital antibiotic consumption in most general hospitals (9 of them) is in the range 51-60 DDD/100 BD. Six general hospitals are in the range of 40-50 DDD/100 BD. In hospitals O 05 and O 12 there is a trend of continuous

increase in the consumption of antibiotics. Particularly interesting case is the hospital O12, which in a period of three years has increased spending by as much as 20 DDD/100 BD. Only hospitals O 06 and O 07 recorded continuous decline in the consumption of antibiotics in the monitored period.

A group of **special hospitals** consists of very heterogeneous group of hospitals within which are hospitals for lung diseases, medical rehabilitation, orthopaedics, extended care, chronic disease, where the movement of antibiotic consumption displays a very broad range from 0 to 68.2 DDD/100 BD. Following hospital antibiotic consumption in three years shows a trend of continuous increase in spending in specialty hospitals, S 01, S 04 and S 09. At the hospital S 02 we can observe a significant decline in the consumption of antibiotics from 62.4 DDD/100 BOD in 2007 DDD/100 BD to 31.1 in 2009.

Psychiatric hospitals are institutions with the lowest consumption of antibiotics, which ranges from 3.3 to 12.5 DDD/100 BOD. However in a half of them (P 02, P 04, P 05, P 07) it is observed that there is a trend of upward consumption of antibiotics in the last three years.

After three years of monitoring hospital antibiotic consumption it can be concluded that there is a well-developed methodology for collecting data on hospital antibiotic consumption, which is used by most of the hospitals. The biggest problem in data processing is the incompleteness of the data (form data on the number of BOD and the number of hospital admissions) and partial non-standardization in sending data, as well as disregarding of the time limit for sending data. Nevertheless, the collected data provide a good overview of hospital antibiotic consumption level due to the excellent response of the Croatian institutions, as well as for each hospital separately. It is obvious that the greatest benefit from the collected and processed data goes to the hospitals, which after a period of three years may notice trends in the consumption of antibiotics in their own institutions, as well as the specifics of the consumption of certain classes of data of each antibiotic. This data of every hospital is a good starting point for analysis and possible intervention in the application and selection of certain classes of antibiotics to treat hospital patients. Antibiotic consumption data along with data on bacterial resistance trends in their own environment are beneficial to all hospital physicians regardless of specialty as they provide a complete picture of a hospital environment. The data should serve as a starting point for each institution to develop a strategy in choosing a thoughtful, rational and effective antibiotic therapy and its applications.

Tablica 3. Table 3**KLINIČKE USTANOVE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U 2009.
CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2009**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100BOD DDD/100BD	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
K 01	33,4	0,2	8,5	10,6	1	5,6	4,6	1	1,9
K 02	146,7	2,7	65,1	38,1	3	12,3	4,8	14,1	6,6
K 03	65,2	0,4	23,2	17	0,8	5	4,7	7,6	6,6
K 04	61	0,5	22,7	18,3	1,3	3	2,9	7	5,3
K 05	47,8	0,4	17,4	9,1	1,6	4,5	3,6	8,3	2,9
K 06	42,3	0,8	10,1	9,6	0,7	2,7	2,3	5,3	4,2
K 07	44,2	0,8	11,5	12,5	1,6	3,3	3,2	7,2	4,1
K 08	54,4	2,6	13,4	17,9	1,9	3,3	2,2	8,2	4,9
K 09	30,7	0	1,7	24	0,2	0,9	1,3	1,7	0,9
K 10	63,4	0,5	27,9	12,7	2,2	7	2,5	9	1,6
K 11	23,5	0,9	7	8,8	1,3	0,7	0,7	2,2	1,9
K 12	24	0	8,7	2,1	0,5	4,5	0,3	6,6	1,4
K 13	46,3	0,1	13	16,2	0	4,5	4,1	4,3	4,1
K 14	38,5	0,2	12,4	16,6	1,2	2,1	2,8	0,6	2,7

Tablica 4. Table 4**PSIHIJATRIJSKE USTANOVE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U 2009.
PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2009**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100BOD DDD/100BD	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
P 01	11,8	0,5	5,1	2,3	1,3	0,9	0,3	1,1	0,3
P 02	11,5	0,1	6,2	1,8	0,5	0,3	0,3	2	0,2
P 03	3,3	0	2,9	0,3	0	0	0	0	0
P 04	7,3	1	3,7	0,9	0,4	0,5	0	0,8	0
P 05	5,5	0,3	3	1,2	0,1	0,3	0,2	0,4	0
P 06	11,5	0,4	6,3	0,8	0,5	0,5	0,7	2,2	0,1
P 07	12,5	0	3,5	4,8	0,2	1	1,3	1,1	0,5
P 08	5,6	0,5	2,9	1,6	0,2	0,2	0,2	0,2	0

Tablica 5. Table 5**OPĆE BOLNICE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U 2009.****GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2009**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100BOD DDD/100BD	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
O 01	58,1	1,9	17,5	18,4	0,6	5,3	6,7	4,2	3,4
O 02	46,6	0,9	23,6	11,1	0,3	1,8	2,9	3,9	2
O 03	65,9	7	12,3	27,3	1,6	10,7	3,5	3,3	0,2
O 04	48,6	3,7	9,3	14,7	1,5	4,7	7,5	4,9	2,3
O 05	54,1	5	22,4	7	1,2	6,5	5,1	5,5	1,3
O 06	23,3	0	8,6	8,1	0	2,1	0,3	2,3	2
O 07	56,8	0,8	20	16,5	1,3	6,1	6,2	4,3	1,5
O 08	58,8	1,2	22,8	9,4	2,7	3	7,4	7,4	4,8
O 09	47,6	0,4	12,4	18,9	0,9	1,6	6,8	6,5	0,1
O 10	58,3	0,7	12,5	30,4	1	3	3	3,7	4,2
O 11	41,7	2,4	14,6	12,1	1,5	2,6	2,5	4,9	1,3
O 12	66,8	4,6	18,9	20,2	1,1	3,9	7,2	8,8	2,3
O 13	54,8	0,7	11,9	21,4	1,8	8,5	3,1	5	2,5
O 14	47,3	2,9	19,4	11,1	2,8	2,3	3,4	2,9	2,4
O 15	74,5	3,8	24,4	22	1,4	5,5	5,5	6,9	4,9
O 16	51,9	0,9	17,7	15	0	3	3,7	6,6	5
O 17	68,1	2,4	23	24,9	0,8	4,5	4,5	4,1	3,9
O 18	59	2,5	26	12,7	1,2	2,4	3,1	8,2	3
O 19	48,6	1	19,7	10,7	1,2	3,2	5,3	5,4	2,1
O 20	66,7	1,5	11	33	0,5	4,5	4,8	8,2	3,2
O 21	50,2	1	18,8	11,8	1,6	4,5	4,7	4,8	3,1
O 22	68,1	0,6	21	25	1,1	3,8	3,7	10,3	2,6
O 23	74,7	2,3	35	17,4	0,8	5,1	6,1	3,1	4,9

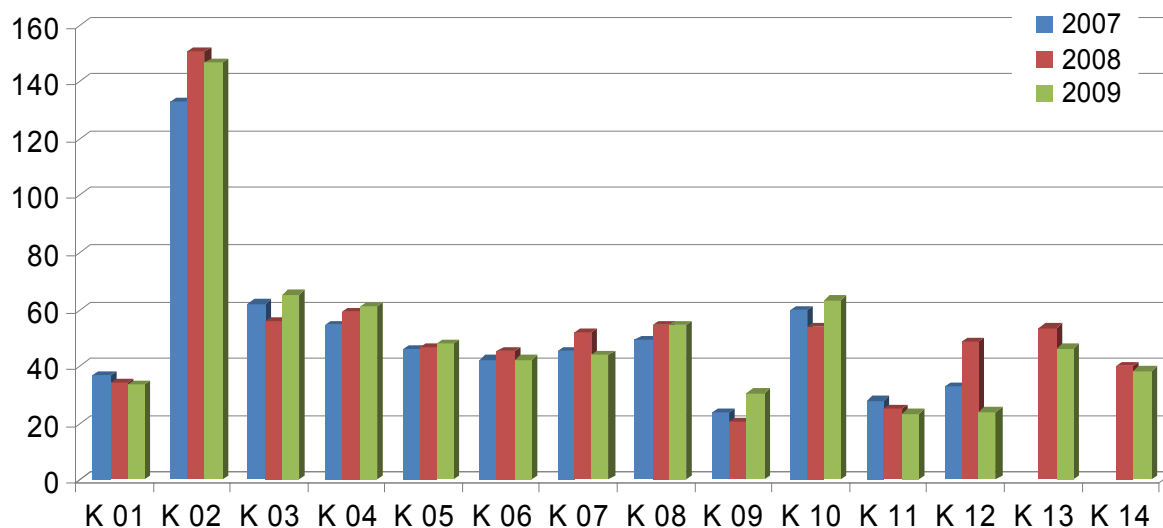
Tablica 6. Table 6**SPECIJALNE BOLNICE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA U 2009.****SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN 2009**

USTANOVA INSTITUTION	DDD/100BOD DDD/100BD	JO1A	JO1C	JO1D	JO1E	JO1F	JO1G	JO1M	JO1X
S 01	68,2	0	32,3	2,8	1,4	2,9	8,8	18,1	1,9
S 02	31,1	0	8,5	9,9	0,2	10,9	1,1	0,5	0,1
S 03	59,7	3,5	23	8,6	3	5	8,1	8,3	0,4
S 04	26,7	0,6	12,1	4,4	2,3	0,7	1,5	3,1	2
S 05	8,2	0	3,5	2	0,4	0,5	0,4	1,1	0,4
S 06	5,4	0	1,6	0,5	1,1	0	0,2	1,9	0,1
S 07	14	0,1	4,6	2,4	0,8	1,5	0,7	3,4	0,6
S 08	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S 09	7	0,1	3,7	0,7	0,5	1,6	0	0,3	0
S 10	0,6	0,1	0,1	0,2	0	0,1	0,1	0	0
S 11	8,2	0,2	2,5	2,8	0,2	0,5	0,8	1	0,2
S 12	6,7	1,3	3,8	0,5	0	1,2	0	0	0
S 13	28,3	8,4	5,4	3,2	2,1	0,5	1,9	3	3,7
S 14	3,8	0,1	1,8	1	0,2	0,4	0	0,4	0
S 15	4,4	0	2,5	1,2	0,1	0,2	0	0	0,4
S 16	5,4	0,3	1,9	1,7	0,5	0,1	0	1	0
S 17	0,1	0	0,1	0	0	0	0	0	0
S 18	22,4	0,7	9,5	5,2	0,1	0,4	0,2	6,1	0,1
S 19	13,3	0,7	3,5	3,8	2,1	0,4	1,3	1,6	0

**ATK KLASIFIKACIJA ANTIBIOTIKA:
ATC CLASSIFICATION OF ANTIBIOTICS****J01A** – ETRACIKLINI / *TETRACYCLINES***J01B** – AMFENIKOLI / *AMPHENICOLS***J01C** – β LAKTAMI – PENICILINI / *β LACTAM-PENICILLINS***J01D** – β LAKTAMI – CEFALOSPORINI / *β LACTAM-CEPHALOSPORINS***J01E** – SULFONAMIDI I TRIMETOPRIM / *SULFONAMIDES AND TRIMETHOPIM***J01F** – MAKROLIDI, LINKOZAMIDI I STREPTOGRAMIN / *MACROLIDES,
LINCOZAMIDES AND STREPTOGRAMIN***J01G** – AMINOGLIKOZIDI / *AMINOGLYCOSIDES***J01M** – KINOLONI / *QUINOLONES***J01X** – OSTALI (GLIKOPEPTIDI, POLIMIKSIN, METRONIDAZOL, NITROFURANTOIN)
/ *OTHERS (GLYCOPEPTIDES, POLYMYXIN, METRONIDASOLE, NITROFURANTOIN*

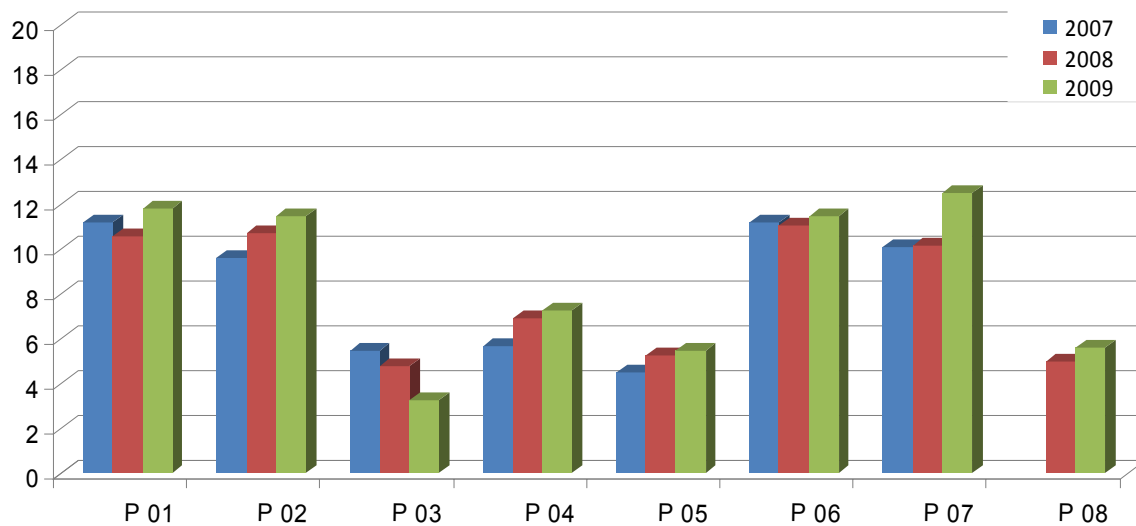
Slika 1. Figure 1

KLINIČKE USTANOVE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2007.-2009.
CLINICAL INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2007-2009



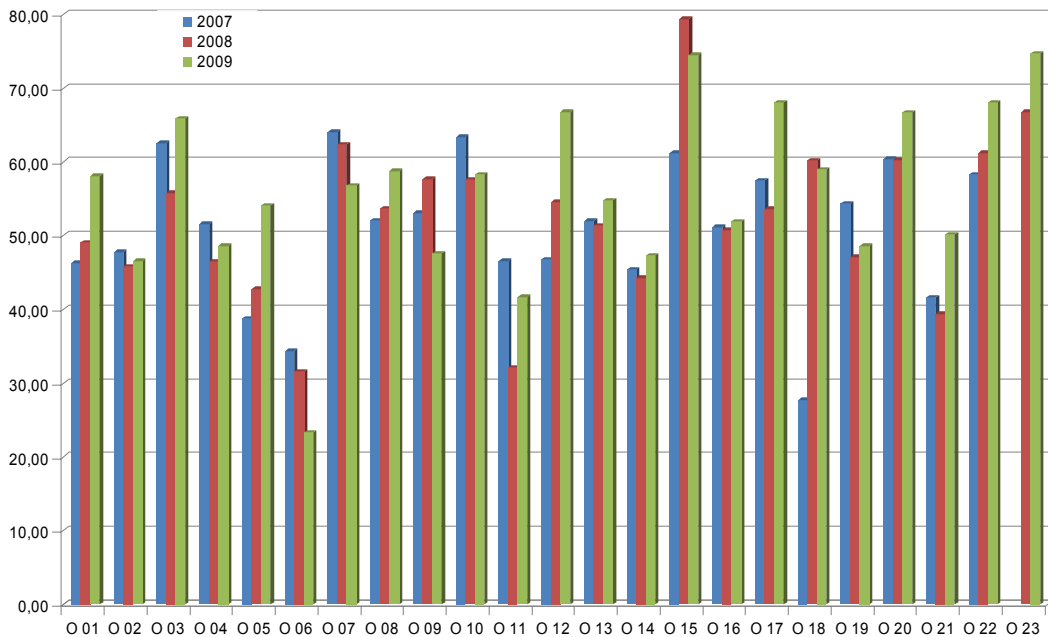
Slika 2. Figure 2

PSIHIJATRIJSKE USTANOVE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2007.-2009.
PSYCHIATRIC INSTITUTIONS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2007-2009



Slika 3. Figure 3

**OPĆE BOLNICE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2007.-2009.
GENERAL HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSU 2007-2009**



Slika 4. Figure 4

**SPECIJALNE BOLNICE – POTROŠNJA ANTIBIOTIKA 2007.-2009.
SPECIALISED HOSPITALS – ANTIBIOTIC CONSUMPTION 2007-2009**

