

HEALTHCARE-ASSOCIATED INFECTIONS IN THE INTENSIVE CARE UNIT

BOLNIČKE INFEKCIJE U INTENZIVNOJ NEZI

Aleksa Despotović¹, Goran Stevanović^{2,3}, Nataša Milić¹

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za infektivne i tropske bolesti, Beograd, Srbija

Correspondence: alexadespotovic21@gmail.com

Abstract

Healthcare-associated infections pose a significant risk for patients and a tremendous burden on hospitals and healthcare systems. Because they can significantly affect treatment outcomes, rigorous surveillance and prevention strategies are key interventions against their occurrence. With the growing problem of antimicrobial resistance, further aggravated throughout the COVID-19 pandemic, it has become challenging to find viable therapeutic options. This is particularly the case in intensive care units, where pathogens exhibit the highest resistance rates. Surveillance of healthcare-associated infections comprises continuous monitoring of causative agents, infection types, and the degree of antimicrobial resistance. Such data can inform intervention choices aimed at prevention, but they are critical in selecting the right empirical and targeted treatment. Alongside clinical, epidemiological, and microbiological data, economic analyses are an equally important aspect of healthcare-associated infection surveillance. They provide key insights into the financial burden on hospitals that are responsible for effective preventative measures. Serbia is, according to national data, a country with one of the lowest rates of healthcare-associated infections in Europe, but has one of the highest antimicrobial resistance rates in Europe. These findings point to a need for systemic changes, including more rational antibiotic use and education of the general public, but also of healthcare professionals, with the idea of preventing further progression and impact on treatment outcomes.

Keywords:

healthcare-associated
infections,
intensive care,
antimicrobial resistance,
prevention

Sažetak

Bolničke infekcije predstavljaju značajan rizik po pacijente i veliko opterećenje za bolnice i zdravstvene sisteme. Zbog toga što mogu značajno uticati na ishod lečenja, rigorozne mere prevencije i kontrole su ključni vidovi intervencije u smanjivanju njihove učestalosti. Usled rastućeg problema antimikrobne rezistencije, dodatno pogoršanog COVID-19 pandemijom, terapijskih opcija za bolničke infekcije je sve manje, pogotovu u intenzivnim negama gde su uzročnici rezistentni na mnoge antibiotike koji su trenutno dostupni i u upotrebi. Nadzor nad bolničkim infekcijama uključuje kontinuirano praćenje uzročnika, tipova infekcija, kao i stepena antimikrobne rezistencije. Ovi podaci pomažu u izboru intervencija za sprečavanje, ali i daju smernice u izboru empirijske i ciljane terapije. Uz kliničke, epidemiološke i mikrobiološke podatke, ekonomske analize su neophodan aspekt nadzora nad bolničkim infekcijama jer daju uvid u finansijsko opterećenje na bolnice koje su odgovorne za sprovođenje adekvatnih mera. Srbija je, prema nacionalnim podacima, zemlja sa niskom stopom prevalencije bolničkih infekcija, ali sa jednim od najvećih indeksa antimikrobne rezistencije u Evropi. Ovakvi rezultati pokazuju da su neophodne sistemske promene, uključujući i racionalniju primenu antibiotika i obrazovanje opšte populacije, ali i lekarskog osoblja, kako bi se sprečilo dalje širenje ovog problema koji može značajno uticati na dalje lečenje bolničkih infekcija.

Ključne reči:

bolničke infekcije,
intenzivna nega,
antimikrobna
rezistencija,
prevencija

Uvod

Bolničke infekcije (BI) predstavljaju neželjenu posledicu bolničkog lečenja koja se javlja u svim zemljama, bez obzira na stepen ekonomskog razvoja. Definišu se kao "infekcije nastale kod pacijenta ili osoblja u bolnici ili tokom pružanja zdravstvene zaštite u nekoj drugoj zdravstvenoj ili socijalnoj ustanovi" (1). Bolničke infekcije negativno utiču na ishod lečenja i produžavaju boravak u bolnici, čime povećavaju i ukupne troškove lečenja (2). Svake godine se skoro 9 miliona BI dijagnostikuje u zemljama Evropske unije, zbog čega se svrstavaju u najčešće uzroke smrti infektivnog porekla u Evropi (3,4). Ne mogu se u potpunosti eliminisati, ali rana detekcija kroz rigorozne mere prevencije i kontinuiranog nadzora može dovesti do njihovog smanjenja, a samim tim i do smanjenja rizika po pacijente (5). Najčešće BI su infekcije respiratornog trakta, infekcije krvi, urinarne infekcije i, sve češće, gastrointestinalne infekcije izazvane *Clostridium difficile*, ali BI mogu zahvatiti bilo koji sistem organa (6). Učestalost tipova BI varira od zemlje do zemlje i zavisi od više faktora, a najviše od izbora mera prevencije, kontrole i uspešnosti njihovog sprovođenja (7). Strategija za prevenciju i nadzor nad BI zahteva multidisciplinarni tim mikrobiologa, infektologa, epidemiologa, farmakologa, bolničkog menadžmenta, kao i kompletnog zdravstvenog i pomoćnog osoblja koje treba da se pridržava tih mera. Izazovi vezani za prevenciju BI mogu biti strateški, tehnološki ili vezani za ljudski faktor (**tabela 1**) (8).

Za kreiranje vodiča za lečenje, prilagođenih lokalnoj epidemiološkoj situaciji, neophodan je i adekvatan nadzor BI. Može se desiti i da profil bolničkih infekcija (tipovi i uzročnici) bude različit u intenzivnim negama u okviru jedne bolnice (9). Lečenje BI, međutim, postaje sve teže zbog sve veće rezistencije uzročnika na većinu, a nekad i na sve dostupne antibiotike. Više od 5 miliona smrti svake godine pripisuje se antimikrobnoj rezistenciji (AMR), sa tendencijom konstantnog porasta (10). Dalje,

pojava vanrednih okolnosti, kao što je COVID-19 pandemija, dodatno smanjuje efikasnost kontrole i lečenja BI usled drastičnog povećanja broja pacijenata i obima nege, kao i povećane upotrebe antibiotika. Tokom pandemije je potvrđeno povećanje broja BI u bolnicama širom sveta (11, 12), što značajno otežava lečenje i ukazuje na potrebu za konstantnim i učestalim epidemiološkim praćenjem.

Bolničke infekcije predstavljaju poseban problem kada se javljaju u jedinicama intenzivne nege (IN), u kojima su stope BI ujedno i najveće. U EU, skoro svaki deseti pacijent u intenzivnoj nezi dobije barem jednu BI (13), dok studije iz evropskih zemalja pokazuju da čak svaka treća osoba hospitalizovana u IN dobije barem jednu BI (14). Postoji više faktora koji čine BI u IN izazovnim za kontrolu i lečenje: češće prisustvo faktora rizika, visoka antimikrobna rezistencija uzročnika i ekonomski aspekti.

Faktori rizika za bolničke infekcije u intenzivnoj nezi

Pacijenti hospitalizovani u IN imaju tešku kliničku sliku usled primarne dijagnoze i faktori rizika su u tom slučaju višestruki. Pridružene hronične bolesti, kao što su dijabetes melitus, autoimunske bolesti, maligniteti ili druga oboljenja koja nepovoljno deluju na imunološki i metabolički status, znatno povećavaju rizik za dobijanje BI (15). Isto tako, lečenje pacijenata u BI zahteva korišćenje invazivnih uređaja - urinarnih i centralnih/perifernih venskih katetera, mehaničke ventilacije i/ili nazogastričnih sondi. Oni su ujedno i glavni faktori rizika za dobijanje BI (16), a u invazivne uređaje se ubrajaju i mnoge druge invazivne dijagnostičke i terapijske procedure (lumbalna punkcija, intubacija i sl.). Česta upotreba antibiotika (posebno u postoperativnim jedinicama IN) dokazano povećava rizik za pojavu BI, prevashodno za enterokolitis prouzrokovan *Clostridium difficile* (17). Na kraju, zbog učestali- jeg kontakta pacijenta sa zdravstvenim osobljem, čak i

Tabela 1. Glavni aspekti prevencija bolničkih infekcija. Adaptirano iz (8).

Oblast	Strategija	Tehnologija	Ljudski faktor
	plan zaštite	dizajn bolničkih sredina	znanje
	plan za komunikaciju	adekvatno svetlo i ventilacija	preventivni uslovi
	finansiranje	dostupnost opreme za čišćenje	stavovi
	obuka	dostupnost i stanje laboratorijske opreme	korišćenje zaštitne opreme
	dostupnost zaštitne opreme	računari i povezana oprema	higijena ruku
Izazovi	definicije slučaja	internet i komunikacione mogućnosti	rukovođenje otpadom i biološkim materijalom usled nege pacijenata
	operativne procedure i vodiči	transportni sistemi	sestrinska nega i izolacija
	pravovremeno donošenje odluka	funkcionalni onlajn sistemi za zakazivanje	pravovremena reakcija na sumnjive slučajeve
		elektronski sistem plaćanja za smanjenje prisustva pacijenata u ambulantnim sredinama	prijavlivanje
			informisanje

minimalno odstupanje od protokola za prevenciju i nadzor nad BI značajno doprinosi riziku za njihov nastanak.

Antibiotska rezistencija uzročnika bolničkih infekcija

Mikroorganizmi koji uspevaju da prežive u bolničkim sredinama i, samim tim, izazovu BI značajno su rezistentniji na antibiotike od onih koji izazivaju infekcije u opštoj sredini. Epidemiološke studije ukazuju na sve veću učestalost tzv. "multirezistentnih" (MDR) organizama u IN, rezistentnih na antibiotike iz više različitih grupa (18). U takvim okolnostima, empirijske i ciljane terapijske opcije se smanjuju, ali u slučaju tzv. "ekstenzivno rezistentnih" (XDR), ili čak "panrezistentnih" (PDR) organizama, koji su rezistentni na skoro sve ili sve testirane antibiotike, terapijskih opcija u odsustvu novih lekova praktično nema (18). Primeri takvih patogena su vankomicin rezistentan *Staphylococcus aureus* (VRSA) i *Enterococcus faecalis* (VRE) (19, 20), kao i karbapenem rezistentan *Acinetobacter baumannii* (CRA) i *Klebsiella pneumoniae* (CPKP) (21, 22).

Ekonomski aspekti bolničkih infekcija

Bolničke infekcije značajno povećavaju troškove lečenja - dodatni troškovi usled BI u Engleskoj se procenjuju na više milijardi funti godišnje (23), a u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) se godišnji dodatni troškovi povezani sa BI procenjuju između neverovatnih 96 i 147 milijardi dolara (24). Troškovi mogu biti direktni (dijagnostičke ili terapijske procedure, lekovi, materijali) ili indirektni (vreme zdravstvenog osoblja, lečenje posledica BI ili smanjenje kvaliteta života) i obe grupe troškova delom nastaju zbog produženog boravka u bolnici usled BI. Produženo lečenje za posledicu ima smanjenje bolničkih

kapaciteta. U Velikoj Britaniji se taj gubitak "bolničkih dana" (engl. *bed-days*) godišnje procenjuje na skoro milijardu funti (23). Uz sprečavanje komplikacija po pacijente, prevencija i bolja kontrola bolničkih infekcija dovode do značajnih ušteda po bolnice i zdravstvene sisteme (25).

Bolničke infekcije u Srbiji

Pravilnik o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija je zakonodavni dokument koji definiše mere načina borbe protiv ovog problema u svim zdravstvenim ustanovama u Republici Srbiji (26). Ovaj pravilnik definiše okvire i organizaciju epidemiološkog nadzora, preporučene mere prevencije, neophodne članove komisija odgovornih za sprovođenje mera, kao i uloge zavoda za javno zdravlje i republičke stručne komisije. Uz Pravilnik, Ministarstvo zdravlja Reublike Srbije je, u saradnji sa Institutom za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", izdalo i "Definicije bolničkih infekcija", priručnik koji definiše kliničke i mikrobiološke kriterijume svih tipova BI po sistemima organa (27).

Što se tiče učestalosti BI u bolnicama i IN, u sklopu pravilnika o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju definisana je nacionalna studija prevalencije, koja se od 1997. godine radi na svakih 5 godina. Rezultati poslednje, "Četvrtre nacionalne studije" iz 2017. godine govore u prilog činjenici da je stopa BI u Srbiji ispod proseka EU (28) i da je prevalencija BI u Srbiji od 4,2% u rang sa zemljama kao što su Austrija (4,0%) i Švajcarska (4,5%) (3). Što se tiče jedinica intenzivne nege, identifikovana stopa prevalencije je 15,9%, što je iznad proseka evropskih zemalja od 8,3% (13). Uz nacionalne studije prevalencije, podjednako važan izvor podataka o BI su izveštaji o zaraznim bolestima koje izdaje Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". U poslednjem izveštaju iz 2019. godine najviše stope BI u jedinicama intenzivne nege dostizale su

čak 34,9%, što je u skladu sa podacima iz nacionalnih studija evropskih zemalja (27).

Kada govorimo o najčešćim tipovima BI, u Republici Srbiji se u svim izveštajima izdvajaju infekcije urinarnog trakta, praćene infekcijama operativnog mesta, dok se u zemljama Evrope najčešće identifikuju infekcije respiratornog sistema. Uz različitosti u najčešćim tipovima BI, u Srbiji su *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella Pneumoniae* glavni uzročnici BI, dok su *Escherichia coli*, koagulaza negativan stafilokok (CoNS), *Enterococcus spp.* i *Pseudomonas aeruginosa* glavni uzročnici u zemljama EU (13).

Ovakav profil uzročnika BI delimično doprinosi podatku iz poslednje nacionalne studije i godišnjih izveštaja o zaraznim bolestima koji najviše zabrinjava, a to je veoma visoka stopa antimikrobne rezistencije na dostupne antibiotike (28). Posle Rumunije, Srbija je zemlja sa najvišim tzv. kompozitnim indeksom antimikrobne rezistencije u Evropi (3). Kompozitni indeks opisuje stepen rezistencije najčešćih uzročnika BI na glavne terapijske opcije. Jedan od primera je rezistencija uzročnika BI u Evropi na karbapeneme, koja se kreće između 7,4% (Finska) i 68,9% (Rumunija) (3), dok je u Srbiji rezistencija na karbapeneme detektovana u čak 80,5% slučajeva u poslednjoj studiji prevalencije (28).

Zaključci nacionalnih studija i godišnjih izveštaja ukazuju na potrebu za sistemskim promenama u merama prevencije i suzbijanja BI koje se, pre svega, odnose na racionalniju upotrebu antibiotika. Srbija je zemlja sa najvećom potrošnjom antibiotika u Evropi (29), a za poboljšanje problema antimikrobne rezistencije potrebna je edukacija opšte populacije, ali i lekara i zdravstvenog osoblja. Izveštaji takođe pozivaju na potrebu za rigoroznim praćenjem BI kroz višegodišnju analizu i uspostavljanje trendova rezistencije uzročnika koji bi pomogli u sprovođenju mera suzbijanja i kontrole. Takvih studija je poslednjih godina bilo malo, sa fokusima na određene uzročnike.

Uspešnost mera prevencije protiv BI umnogome zavisi od kvalitetnih podataka o tipu BI, uzročnicima i profilu antimikrobne rezistencije, ali obavezan aspekt borbe protiv BI predstavljaju ekonomske analize (30), kako u državnoj, tako i u privatnoj zdravstvenoj zaštiti. S jedne strane, one omogućavaju uvid u dodatne medicinske troškove nastale usled BI i mogu se analizirati prema tipu infekcije, uzročnicima ili vrsti intenzivne nege (31). Poznato je da BI respiratornog trakta nose najveće dodatne troškove koji se mere u hiljadama ili, čak, desetinama hiljada dolara po epizodi (32,33), dok je dokazano da uzročnici sa većim stepenom rezistencije na antibiotike nose i veće ukupne troškove lečenja (34). S druge strane, ekonomske analize pomažu u izboru mera za suzbijanje i sprečavanje BI kako bi se adekvatno utvrdila njihova sveukupna efektivnost. Jedan od mnogih primera je australijska nacionalna inicijativa poboljšanja higijene pranja ruku, koja nije samo dovela do smanjenja BI već i finansijsku uštedu (35). U ekonomskim analizama se mogu koristiti i indirektni parametri kao što su godine života korigovane u odnosu na kvalitet (engl. *quality-adjusted life years* - QALY) i godine

života korigovane u odnosu na nesposobnost (engl. *disability adjusted life-years* - DALYs), koji se koriste za poređenje efikasnosti intervencija, uključujući i intervencije za sprečavanje BI (36,37). U Srbiji do sada ekonomske analize vezane za problem BI nisu sprovedene. Uz sve preporuke nacionalnih izveštaja, ovakve vrste studija su neophodne kako bi se problem BI smanjio u što većoj meri.

Zaključak

Bolničke infekcije predstavljaju značajan rizik za pacijente i opterećenje za bolničke i zdravstvene sisteme odgovorne za sprovođenje adekvatnih mera prevencije. Kontrola nad BI zahteva multidisciplinarni tim koji na institucionalnom nivou mora da vrši rigorozan nadzor kako bi se utvrdili tip i uzročnici BI, kao i izbor terapije. Bolničke infekcije u jedinicama intenzivne nege češće su i rizičnije po pacijente zbog učestalijih faktora rizika. Srbija, iako ima uporedivu stopu BI sa zemljama EU, spada u zemlje sa najvećim stepenom rezistencije na antibiotike. Ovi rezultati ukazuju na potrebu za hitnim promenama koje bi sprečile dalje širenje antibiotske rezistencije. Sprovođenje ekonomskih analiza bi omogućilo bolje planiranje i sprovođenje mera prevencije i kontrole protiv BI jer bi pokazale stepen opterećenja koji BI izazivaju u bolnicama i šire - zdravstvenim sistemima, ali bi, pre svega, omogućile efektivniji pristup nezi pacijenata i sprečavanju neželjenih posledica nastalih usled BI.

Literatura

1. Marković-Denić Lj, Šuljagić V, Mijović B, Dragovac G, Đorđević Z. Bolničke infekcije: definicije. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2017.
2. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar MB. Health care-associated infections; an overview. *Infect Drug Resist.* 2018; 11:2321-33.
3. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurv.* 2018; 23(46):1800516.
4. Kärki T, Plachouras D, Cassini A, Suetens C. Burden of healthcare-associated infections in European acute care hospitals. *Wien Med Wochenschr.* 2019; 169(S1):3-5.
5. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the Proportion of Healthcare-Associated Infections That Are Reasonably Preventable and the Related Mortality and Costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(2):101-14.
6. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 2016; 13(10):e1002150.
7. Ogwang M, Paramatti D, Molteni T, Ochola E, Okello TR, Ortiz Salgado JC, et al. Prevalence of hospital-associated infections can be decreased effectively in developing countries. *J Hosp Infect.* 2013; 84(2):138-42.
8. Rajakaruna SJ, Liu WB, Ding YB, Cao GW. Strategy and technology to prevent hospital-acquired infections: Lessons from SARS, Ebola, and MERS in Asia and West Africa. *Mil Med Res.* 2017; 4(1):32.

9. Voidazan S, Albu S, Toth R, Grigorescu B, Rachita A, Moldovan I. Healthcare Associated Infections—A New Pathology in Medical Practice? *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(3):760.
10. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L, Robles Aguilar G, Gray A, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399(10325):629–55.
11. Halverson T, Mikolajczak A, Mora N, Silkaitis C, Stout S. Impact of COVID-19 on hospital acquired infections. *Am J Infect Control*. 2022; 50(7):831–3.
12. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, Scudeller L, Alagna L, Bartoletti M, et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients With COVID-19. *Chest*. 2021; 160(2):454–65.
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
14. Klavs I, Serdt M, Korošec A, Lejko Zupanc T, Pečavar B. Prevalence of and factors associated with healthcare-associated infections in Slovenian acute care hospitals: Results of the third national survey. *Slov J Public Health*. 2019; 58(2):62–9.
15. Rodríguez-Acelas AL, de Abreu Almeida M, Engelman B, Cañon-Montañez W. Risk factors for health care-associated infection in hospitalized adults: Systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2017; 45(12):e149–56.
16. van der Kooij TII, de Boer AS, Manniën J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, et al. Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med*. 2007; 33(2):271.
17. Behnke M, Hansen S, Leistner R, Diaz LAP, Gropmann A, Sohr D, et al. Nosocomial Infection and Antibiotic Use. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(38):627-33.
18. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3):268–81.
19. Wu Q, Sabokroo N, Wang Y, Hashemian M, Karamollahi S, Kouhsari E. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-resistance *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021; 10(1):101.
20. Brinkwirth S, Ayobami O, Eckmanns T, Markwart R. Hospital-acquired infections caused by enterococci: a systematic review and meta-analysis, WHO European Region, 1 January 2010 to 4 February 2020. *Eurosurv*. 2021; 26(45):2001628.
21. Balfousias T, Apostolopoulos A, Angelis S, Filippou D, Maris S. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Infection Identified in a Non-intensive Care Unit Patient: A Case Study. *Cureus*. 2019; 11(12):e6321.
22. Cao Z, Yue C, Kong Q, Liu Y, Li J. Risk Factors for a Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection: A Five-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist*. 2022; 15:641–54.
23. Manoukian S, Stewart S, Graves N, Mason H, Robertson C, Kennedy S, et al. Bed-days and costs associated with the inpatient burden of healthcare-associated infection in the UK. *J Hosp Infect*. 2021; 114:43–50.
24. Marchetti A, Rossiter R. Economic burden of healthcare-associated infection in US acute care hospitals: societal perspective. *J Med Econ*. 2013; 16(12):1399–404.
25. Tchouaket Nguemeleu E, Beogo I, Sia D, Kilpatrick K, Séguin C, Baillet A, et al. Economic analysis of healthcare-associated infection prevention and control interventions in medical and surgical units: systematic review using a discounting approach. *J Hosp Infect*. 2020; 106(1):134–54.
26. Pravilnik o sprečavanju, ranom otkrivanju i suzbijanju bolničkih infekcija. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Sl. glasnik RS, br. 1/2020-110.
27. Institut za Javno Zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2019. godinu. 2020. Available from: <https://www.batut.org.rs/download/izvestaji/Godis-nji%20izvestaj%20o%20zaraznim%20bolestima%202019.pdf>
28. Ćirković I, Marković-Denić L, Bajčetić M, Dragovac G, Đorđević Z, Mijoljević V, et al. Microbiology of Healthcare-Associated Infections: Results of a Fourth National Point Prevalence Survey in Serbia. *Antibiotics*. 2022; 11(9):1161.
29. Tomas A, Pavlović N, Stilinović N, Horvat O, Paut-Kusturica M, Dugandžija T, et al. Increase and Change in the Pattern of Antibiotic Use in Serbia (2010–2019). *Antibiotics*. 2021; 10(4):397.
30. Scott RD, Culler SD, Rask KJ. Understanding the Economic Impact of Health Care-Associated Infections: A Cost Perspective Analysis. *J Infus Nurs*. 2019; 42(2):61–9.
31. Arefian H, Vogel M, Kwetkat A, Hartmann M. Economic Evaluation of Interventions for Prevention of Hospital Acquired Infections: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0146381.
32. Nanao T, Nishizawa H, Fujimoto J, Ogawa T. Additional medical costs associated with ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit in Japan. *Am J Infect Control*. 2021; 49(3):340–4.
33. Restrepo MI, Anzueto A, Arroliga AC, Afessa B, Atkinson MJ, Ho NJ, et al. Economic Burden of Ventilator-Associated Pneumonia Based on Total Resource Utilization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(5):509–15.
34. Puchter L, Chaberny IF, Schwab F, Vonberg RP, Bange FC, Ebadi E. Economic burden of nosocomial infections caused by vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7(1):1.
35. Graves N, Page K, Martin E, Brain D, Hall L, Campbell M, et al. Cost-Effectiveness of a National Initiative to Improve Hand Hygiene Compliance Using the Outcome of Healthcare Associated *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0148190.
36. Barmpouni M, Gordon JP, Miller RL, Pritchard CRJ, Dennis JW, Grammelis V, et al. Estimating the Clinical and Economic Impact of Introducing a New Antibacterial into Greek Clinical Practice for the Management of Hospital-Acquired Infections with Limited Treatment Options. *Infect Dis Ther*. 2023; 12(2):527-43.
37. Bordino V, Vicentini C, D'Ambrosio A, Quattrocchio F, Zotti CM, Novati R, et al. Burden of healthcare-associated infections in Italy: incidence, attributable mortality and disability-adjusted life years (DALYs) from a nationwide study, 2016. *J Hosp Infect*. 2021; 113:164–71.