

Aktuelnosti u imunizaciji i antimikrobnoj rezistenciji

16-17. maj 2025. Beograd, hotel Crowne Plaza

Novelties in immunization and antimicrobial resistance

16-17 May 2025, Belgrade, hotel Crowne Plaza



*U organizaciji Srpskog lekarskog društva
Organised by Serbian Medical Society*

Urednik

Prof. dr Nataša Vučković Opavski

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Uređivački odbor

Prof. dr Ina Gajić

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Doc. dr Dušan Kekić

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Naučni odbor

Prof. dr Maja Ćupić

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Ivana Lazarević

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Ana Banko

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Zoran Todorović

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Gordana Dragović

Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Prof. dr Deana Medić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu,

Organizacioni odbor

Asist. dr Marko Janković

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Dr Snežana Delić

Zavod za javno zdravlje Sombor

Dr Jelena Protić

Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, Beograd

Dr Vesna Karanović

Institut za javno zdravlje Kraljevo

Recenzenti

Doc. dr Anika Trudić

Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Asist. dr Miloš Jovičević

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Naziv skupa: Aktuelnosti u imunizaciji i antimikrobnoj rezistenciji

Nacionalni kongres sa međunarodnim učešćem (A-1-535/25)

Datum održavanja: 16–17. maj 2025, Beograd, Srbija

Datum publikovanja: 16. maj 2025.

Izdavač: Srpsko lekarsko društvo – Mikrobiološka sekcija

Urednik: Nataša Vučković Opavski, prof. dr, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

ISBN: 987-86-6060-181-1

Licenca: Ova knjiga sažetaka je licencirana pod Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Dostupno na: www.sldmikro.rs, www.sldrustvo.org.rs/sekcije/mikrobioloska-sekcija

Jezik publikacije: srpski i engleski

(ukupno 79 str.)

Aktuelnosti u imunizaciji i antimikrobnoj rezistenciji

Nacionalni kongres sa međunarodnim učešćem „ Aktuelnosti u imunizaciji i antimikrobnoj rezistenciji“ je dvodnevni i jedan dan je posvećen imunizaciji, a drugi antimikrobnoj rezistenciji.

Imunizacija igra ključnu ulogu u prevenciji infekcija, smanjujući morbiditet i mortalitet. Uloga vakcina važna je i u borbi protiv antimikrobne rezistencije (AMR), jer sprečavanjem bolesti, smanjuje se potreba za davanjem antibiotika, a time i selektivni pritisak koji indukuje razvoj rezistentnih sojeva. Na kongresu će biti prezentovana najnovija dostignuća u razvoju vakcina protiv ključnih bakterijskih i virusnih patogena, sa fokusom na bolesti kao što su veliki kašalj, pneumokokne invazivne bolesti, morbili, virusni hepatitis, bolesti izazvane respiratornim sincicijalnim virusom i humanim papiloma virusom. Biće govora o inovativnim vakcinama, kod kojih se koristi iRNK tehnologija njihovim prednostima i ograničenjima. Takođe će biti reči o obuhvatu obaveznom imunizacijom i epidemiologiji vakcinama preventabilnih bolesti, kao i o seroprevalenciji stanovnika u Republici Srbiji.

Rezistencija mikroorganizama na antimikrobne lekove je izuzetno aktuelna tema. U okviru više sesija će biti govora o primeni antibiotika u bolničkoj i vanbolničkoj sredini u Srbiji i drugim zemljama, kao i o rezistenciji najznačajnijih patogena, između ostalog Gram negativnih bakterija, *Mycobacterium* spp, i *Helicobacter pylori* na antibiotike. Takođe će biti reči o antiretrovirusnoj terapiji i izazovima u lečenju ljudi koji žive sa HIV-om. S obzirom na to da rezistencija bakterija na antibiotike nije ograničena samo na ljudsku populaciju, već i životinje i okruženje sa kojim su ljudi stalno u kontaktu, biće govora i o ovom problemu kojim se bave istraživači u okviru tzv. koncepta „Jednog zdravlja“ (engl. One Health approach).

Tokom skupa je predviđeno održavanje panela na kojima će mikrobiolozi i kliničari kroz međusobnu diskusiju, ali i sa učesnicima kongresa, rasvetljavati probleme sa kojima se susreću u svakodnevnom radu i predlagati rešenja sa ciljem intenziviranja međusobne saradnje i unapređenja lečenja pacijenata.

Kvalitetu skupa će doprineti činjenica da će teme imunizacije i AMR biti obrađena multidisciplinarno - iz ugla mikrobiologa, kliničkih farmakologa, epidemiologa, biologa i kliničara iz Srbije i inostranstva.

Uređivački odbor

Sadržaj

Aktuelnosti u imunizaciji i antimikrobnoj rezistenciji.....	2
Program kongresa	5
Recent changes in Streptococcal infections	9
Pathogen genomic surveillance as a scalable framework for precision phage therapy	10
National Data Collection on Antibiotic Resistance in Slovenia	11
One Health approach to combat infections caused by multidrug-resistant bacteria	12
Preliminary findings of a multicentric study on the prevalence and course of complicated pneumonia in children	14
Infekcije donjeg respiratornog trakta-pneumonija	16
AMR ogledalo potrošnje antibiotika - kakvo je stanje u Crnoj Gori	18
Izbor antibiotika za lečenje infekcija multirezistentnim bakterijama na osnovu pneumo-panela	20
Organizacija mikrobiološke laboratorije.....	22
Organizacija mikrobiološkog monitoringa parametara intrahospitalnog nadzora u Centru za mikrobiologiju ZZJZ Sombor – iskustva	24
Značaj elektronske dokumentacije i softvera u mikrobiološkoj laboratoriji	26
Od obrade uzorka, do izveštavanja- može li brže?	28
Izazovi u savremenoj dijagnostičkoj mikrobiološkoj laboratoriji i potreba za nacionalnom harmonizacijom u izveštavanju	30
Rezistencija na antituberkulotike prve linije – naša iskustva	32
Rezistencija na antibiotike izazivača infekcija u pedijatrijskoj intenzivnoj nezi.....	34
Nadzor nad antimikrobnom rezistencijom u Srbiji kroz NRL za AMR i CAESAR mrežu	36
Rezistencija <i>Helicobacter pylori</i> na klaritromicin i fluorohinolone primenom molekularnog testiranja	38
Efikasnost antimikrobnih neantibiotskih supstanci na bakterijske biofilme	40
Multirezistentne bakterije/ESKAPE-od kolonizacije pacijenata do uzročnika infekcije.....	42
Karbepenem rezistentni izolati <i>Klebsiella pneumoniae</i> u Srbiji	44
Uticaj potrošnje antibiotika na rezistenciju bakterija <i>Klebsiella pneumoniae</i> i <i>E. coli</i>	46
Fenotipske i genotipske karakteristike <i>Acinetobacter baumannii</i> u Srbiji.....	48
Teške infekcije kroz prizmu kliničara: od prevencije do lečenja	50
Nove generacije pertusis vakcina - korak bliže boljoj zaštiti	52
Vakcine na bazi iRNK tehnologije - izazovi u proizvodnom procesu	54
HPV i značaj HPV imunizacije na javno zdravlje - izazovi implementacije vakcine.....	56
Aktuelni izazovi i inovativni pristupi u imunizaciji protiv virusnih hepatitisa.....	58
Najnoviji podaci MMR seroprevalencije kod nas: neophodnost razmatranja novih strategija imunizacije ili demonstracija problema koji smo već naslućivali?	60

Inovacije u razvoju RSV vakcine: Od istraživanja do implementacije.....	62
Primena mašinskog učenja za empirijsku terapiju zasnovanu na podacima i upravljanje antimikrobnom rezistencijom – ML-ETAR.....	64
Preporučena imunizacija kao neodvojivi deo Kalendara redovne imunizacije: primer varičele i rotavirusa	66
Obuhvat obaveznom imunizacijom i kretanje vakcinama preventabilnih bolesti u Republici Srbiju u periodu od 2005. do 2024. godine.....	68
Kakvu priču pričaju antitela: Populacioni imunitet stanovnika grada Beograda kao vodič za dalje korake	70
Interakcije lekova kod PLWHIV	72
HIV rezistencija kao stari izazov u savremenom konceptu antiretrovirusne terapije (ART).....	74
Virusi lovci na tumore: dosadasnja saznanja, uloga citomegalovirusa i vakcinalne perspective.....	76
Registar autora	78

Program kongresa

16.5.2025. Aktualnosti u antimikrobnoj rezistenciji

Satnica	Tema	Predavač
8:30-9:00	Registracija učesnika	
9:00-9:10	Otvaranje	
	Moderatori: Prof. dr Mario Ramirez; Dr sc. Balint Kintses	
9:10-9:30	Recent changes in Streptococcal infections	Prof. dr Mario Ramirez
9:30-9:50	Genomic surveillance as a scalable framework for phage therapy against antibiotic resistant pathogens	Dr sc. Balint Kintses
9:50-10:10	National Data Collection on Antibiotic Resistance in Slovenia	Dr sc. Metka Paragi
10:10-10:30	One Health approach to combat infections caused by multidrug-resistant bacteria	Prof. dr Ina Gajić
10:30-10:40	Diskusija	Svi učesnici
10:40-11:10	Pauza - kafa	
	Moderatori: Prof. dr Zoran Todorović; Prof. dr Deana Medić	
11:10-11:25	Preliminary results of a study on the prevalence and course of complicated pneumonias in children	Doc. dr Aleksandar Sovtić
11:25-11:40	Infekcije donjeg respiratornog trakta	Doc. dr Mihailo Stjepanović
11:40-11:55	AMR ogledalo potrošnje antibiotika - kakvo je stanje u Crnoj Gori	Dr sc. Milena Lopičić
11:55-12:10	Izbor antibiotika za lečenje multirezistentnih bakterija na osnovu pneumo-panela	Prof. dr Zoran Todorović
12:10-12:20	Diskusija	Svi učesnici
12:20-13:35	Pauza - ručak	

13:35-13:50	Pfizer simpozijum: Rezistencija Gram negativnih bakterija na karbapeneme: rezultati nacionalne studije i implikacije na kontrolu bolničkih infekcija	Prof. dr Ina Gajić
Panel diskusija: Moderator: Prof. dr Nataša Opavski		
13:50-13:57	Organizacija mikrobiološke laboratorije	Dr sc. Vesna Kovačević Jovanović
13:57-14:04	Organizacija mikrobiološkog monitoringa	Dr Snežana Delić
14:04-14:11	Značaj elektronske dokumentacije i softvera u mikrobiološkoj laboratoriji	Dr Vesna Karanović
14:11-14:18	Od obrade uzorka do izveštavanja – može li brže?	Prim. dr Tatjana Kurucin
14:18-14:25	Izazovi u savremenoj dijagnostičkoj mikrobiološkoj laboratoriji i potreba za nacionalnom harmonizacijom u izveštavanju	Dr Anita Sente Žigmanović
14:25-14:40	Diskusija	Svi učesnici
14:40-15:10	Pauza	
Moderatori: Mr sc. med. Snežana Jovanović; Doc. Dr Dušan Kekić		
15:10-15:25	Rezistencija na antituberkulotike prve linije - naša iskustva	Dr Aleksandar Vitković Dr Andrijana Antić
15:25-15:40	Rezistencija na antibiotike izazivača infekcija u pedijatrijskoj intenzivnoj nezi	Dr sc. Snežana Rsovac
15:40-15:55	Nadzor and AMR u Srbiji kroz NRL i CEASAR mrežu	Prof. dr Deana Medić
15:55-16:10	Rezistencija <i>Helicobacter pylori</i> na klaritromicin i fluorohinolone primenom molekularnog testiranja	Doc. dr Dušan Kekić
16:10-16:25	Efikasnost antimikrobnih neantibiotskih supstanci na bakterijske biofilmove	Prof. dr Aleksandra Šmitran
16:25-16:35	Diskusija	Svi učesnici
Moderatori: Prof. dr Ina Gajić; Prim. dr sc. med. Mirjana Hadnađev		
16:35-16:50	Multirezistentne bakterije/ESKAPE-od kolonizacije pacijenata do uzročnika bolničkih infekcija	Doc. dr Anika Trudić

16:50-17:05	Karbepenem rezistentni izolati <i>Klebsiella pneumoniae</i> u Srbiji	Asist. dr Miloš Jovičević
17:05-17:20	Uticaj potrošnje antibiotika na rezistenciju bakterija <i>Klebsiella pneumoniae</i> i <i>Escherichia coli</i>	Dr Milena Branković
17:20-17:35	Fenotipske i genotipske karakteristike <i>Acinetobacter baumannii</i> u Srbiji	Dr sc. Bojana Luković
17:35-17:50	Teške infekcije kroz prizmu kliničara: od prevencije do lečenja	Klin. asist. dr sc. med. Aleksandra Barać
17:50-18:00	Diskusija	Svi učesnici

17.5.2025 Aktuelnosti u imunizaciji

Satnica	Tema	Predavač
Moderatori: Dr sc. Srđa Janković; Dr Jelena Protić		
10:00-10:15	Nove generacije pertusis vakcina - korak bliže boljoj zaštiti	Prof. dr Darija Kisić Dr. sc. Rajna Minić
10:15-10:30	Vakcine na bazi iRNK tehnologije - izazovi u proizvodnom procesu	Dr sc. Ivana Lukić
10:30-10:40	Diskusija	Svi učesnici
10:40-10:55	Pfizer simpozijum: Pneumokokna vakcinacija dece u Srbiji - da li je vreme za promene?	Prof. dr Nataša Opavski
10:55-11:25	Pauza - kafa	
Moderatori: Prof. dr Maja Ćupić; Prof. dr Ana Banko		
11:25-11:40	HPV i značaj HPV imunizacije za javno zdravlje: izazovi implementacije vakcine	Prof. dr Maja Ćupić
11:40-11:55	Aktuelni izazovi i inovativni pristupi u imunizaciji protiv virusnih hepatitisa	Prof. dr Ivana Lazarević
11:55-12:10	Najnoviji podaci MMR seroprevalencije kod nas: neophodnost razmatranja novih strategija imunizacije ili demonstracija problema koji smo već naslućivali?	Prof. dr Ana Banko
12:10-12:25	Inovacije u razvoju RSV vakcine: od istraživanja do implementacije	Doc. dr Danijela Miljanović

12:25-12:35	Diskusija	Svi učesnici
12:35-12:50	Amicus simpozijum: Tdap u prevenciji pertusisa	Prof. dr Ina Gajić
12:50-14:05	Pauza – ručak	
14:05-14:20	Machine Learning Utilization for Data-Driven Empirical Therapy and Antimicrobial Resistance Management, ML-ETAR	Prof. Miroslava Jordović Pavlović/dr Milena Branković
14:20-14:30	Superlab simpozijum	Jelena Kostoski
	Moderatori: Dr sc. med. Vesna Kovačević Jovanović; Dr sc. med. Srđa Janković	
14:30-14:45	Preporučena imunizacija kao neodvojivi deo Kalendara redovne imunizacije: primer varičele i rotavirusa	Dr sc. med. Srđa Janković
14:45-15:00	Obuhvat obaveznom imunizacijom i kretanje vakcinama preventabilnih bolesti u Republici Srbiju u periodu od 2005. do 2024. godine	Dr Marko Veljković
15:00-15:15	Kakvu priču pričaju antitela: Populacioni imunitet stanovnika grada Beograda kao vodič za dalje korake	Dr Jelena Protić
15:15-15:25	Diskusija	Svi učesnici
15:25-15:55	Pauza	
	Moderatori: Prof. dr Gordana Dragović; Asist. dr Marko Janković	
15:55-16:10	Interakcije lekova kod PLWHIV	Prof. dr Gordana Dragović
16:10-16:25	HIV rezistencija kao stari izazov u savremenom konceptu antiretrovirusne terapije (ART)	Dr Ivana Gmizić
16:25-16:40	Virusi lovci na tumore: dosadasnja saznanja, uloga citomegalovirusa i vakcinalne perspektive	Asist. dr Marko Janković
16:40-16:50	Diskusija	Svi učesnici

Recent changes in Streptococcal infections

Mario Ramirez¹

¹ *Universidade de Lisboa Faculdade de Medicina: Lisboa, Portugal*

ORCID: 0000-0002-4084-6233

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) have been given mostly to children, but because they are the major reservoirs of pneumococci in the community, PCVs have also had a major impact on adult disease. Since >100 serotypes are known, pneumococcal vaccines could only hope to prevent a fraction of all diseases. In the first decades of the 21st century, we have witnessed an expansion of the valency of PCVs from a 7-valent to a recent 20-valent form, with newer vaccines expected to be approved soon. Despite the initial success in eliminating the serotypes included in the vaccine and in controlling emerging serotypes with expanded valency vaccines, it is becoming increasingly clear that PCV's efficacy against serotype 3 is not optimal and the propensity of this serotype to cause complicated pneumonia is causing more cases of this infection in children, despite vaccination. The impact of the SARS-CoV-2 pandemic and the higher diversity and strong replacement of serotypes in adult disease will be discussed. We will explore the importance of molecular methods in diagnostics to evaluate the true burden of pneumococcal disease, the existence of vaccine breakthrough cases and the serotypes involved, and the serotype differences between disease presentations. The impact of PCVs on antimicrobial use and resistance and the different vaccination strategies in Europe will be briefly discussed.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, Conjugate vaccine, Pneumonia

Pathogen genomic surveillance as a scalable framework for precision phage therapy

Bálint Kintses^{1,2}

¹ *Synthetic and Systems Biology Unit, Institute of Biochemistry, National Laboratory of Biotechnology, HUN-REN Biological Research Centre, 6726 Szeged, Hungary*

² *HCEMM-BRC Translational Microbiology Research Group, 6728 Szeged, Hungary*

ORCID: 0000-0003-0844-0310

Phage therapy is gaining increasing interest in the fight against critically resistant nosocomial pathogens. However, the narrow host range of bacteriophages hampers the development of broadly effective phage therapeutics and demands precision approaches. Here we combine large-scale phylogeographical analysis with high-throughput phage typing to guide the development of precision phage cocktails targeting carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, a top-priority pathogen. Our analysis reveals that a few strain types dominate infections in each region of the world, with their geographical distribution remaining stable within six years. As we demonstrate in Eastern Europe, this spatio-temporal distribution enables preemptive preparation of region-specific phage collections that target most local infections. Finally, we showcase the efficacy of a four-phage cocktail against the most prevalent strain type in both in vitro and in vivo animal infection models. Ultimately, genomic surveillance identifies patients benefiting from the same phages across geographical scales, thus providing a scalable framework for precision phage therapy.

Keywords: Phage therapy, antimicrobial resistance, *Acinetobacter baumannii*

National Data Collection on Antibiotic Resistance in Slovenia

M. Paragi¹, V. Marinko²

¹ *Office of the Prime Minister Republic of Slovenia, State Secretary for Public Health, Ljubljana, Slovenia*

² *Ministry of Health, Republic of Slovenia, Public Health Directorate, Ljubljana, Slovenia*

Infections associated with healthcare in human medicine (healthcare-associated infections, HAIs) are regulated by the Communicable Diseases Act, which mandates that all healthcare providers implement a prevention and control programme for HAIs. To combat antimicrobial resistance (AMR), the Ministry of Health has appointed two committees: the National Committee for the Prevention and Control of HAIs (NAKOBO) and the National Antimicrobial Stewardship Committee. The Health Inspectorate of the Republic of Slovenia monitors the implementation of legislative provisions related to communicable diseases and HAIs. An interministerial committee also prepares proposals to improve access to medicinal products for veterinary use, including vaccines and antimicrobials. The National Antimicrobial Stewardship Committee was established in 2018. In 2019, Slovenia adopted its first national "One Health" AMR Strategy. However, the COVID-19 pandemic in 2020 delayed its implementation. By 2023, Slovenia was one of the 11 Member States to reach its reduction target for third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* bloodstream infections. Data from a 2024 study by the European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network shows that the resistance of the commonest bacteria in Slovenia is at the European average, while the resistance of some bacteria is above it. The biggest cause for concern in Slovenia are carbapenemase-producing bacteria. The absolute numbers of carbapenemase-producing *K. pneumoniae* are small. However, these are invasive infections, which we know are only the tip of the iceberg. Since the data on AMR is quite concerning, we have started preparing a new strategy, which we aim to adopt by the end of the year 2025.

Keywords: Healthcare-associated infections, AMR, Slovenia

One Health approach to combat infections caused by multidrug-resistant bacteria

Ina Gajic¹ and TRACE project team*

1 Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

* TRACE project team: Milos Jovicevic, Dusan Kekic, Ivan Vicic, Nikola Bajcetic, Milica Mirkovic, Nemanja Mirkovic, Radmila Novakovic, Nedjeljko Karabasil, Natasa Opavski

ORCID: 0000-0002-1578-2776

Antibacterial resistance poses a major global health challenge. The TRACE project aims to investigate the role of hospitals, surface waters, wastewater, and animal farms as reservoirs for multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria (GNB), and to assess the presence of antibiotics in water samples. More than 700 community and 300 hospital samples were analyzed for MDR bacteria, specifically those resistant to carbapenems and producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). Bacterial identification was conducted using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight (MALDI-TOF) Mass Spectrometry, while whole-genome sequencing was done using Illumina NovaSeq platform. Antibiotics in water samples were detected via liquid chromatography. We present here the preliminary results of the TRACE project. In food samples of animal origin, non-fermentative bacilli dominated, accounting for 87.4% of isolates. Among bacteria isolated from milk, *Pseudomonas* spp. made up 50.8% and were the leading producers of both carbapenemases (61%) and ESBLs (33.7%). In meat, *Acinetobacter* spp. was the most prevalent (40%), with the highest proportion of ESBL producers (50.8%). Clinically, the most relevant MDR GNB included *Klebsiella pneumoniae* ST147/*bla*_{NDM-1} and *Acinetobacter baumannii* ST2/*bla*_{OXA-23}. Fluoroquinolones were the most frequently detected antibiotics and were found at the highest concentrations in the analyzed samples. These findings underscore that clinical environment, food sources, and wastewater all play significant roles in the persistence and spread of MDR bacteria and resistance genes, including those carried by clinically important pathogens. Addressing antibacterial resistance requires a holistic approach and collaboration across human, animal, and environmental health sectors, in line with the One Health concept.

Keywords: One health, resistance genes, multidrug-resistant bacteria, carbapenem resistance

This research was supported by the Science Fund of the Republic of Serbia, Grant No. 7042, Tracking antimicrobial resistance in diverse ecological niches - one health perspective- TRACE.

Koncept „Jedinstveno zdravlje“ u borbi protiv infekcija izazvanih multirezistentnim bakterijama

Ina Gajic¹ i TRACE projektni tim*

1 Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

* TRACE projektni tim: Milos Jovicevic, Dusan Kekic, Ivan Vicic, Nikola Bajcetic, Milica Mirkovic, Nemanja Mirkovic, Radmila Novakovic, Nedjeljko Karabasil, Natasa Opavski

Antimikrobna rezistencija predstavlja jedan od najvećih izazova za globalno zdravlje. Cilj TRACE projekta je da ispita ulogu bolnica, površinskih i otpadnih voda i farmi životinja kao potencijalnih rezervoara multirezistentnih (engl. *multidrug resistant*, MDR) Gram-negativnih bakterija (GNB), kao i da identifikuje prisustvo antibiotika u uzorcima voda. U okviru studije analizirano je preko 700 uzoraka iz životne sredine i 300 kliničkih uzoraka iz bolnica na prisustvo MDR bakterija rezistentnih na karbapeneme i onih koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra dejstva (engl. *extended-spectrum beta-lactamases*, ESBL). Identifikacija bakterija vršena je primenom MALDI-TOF (engl. *Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight*) masene spektrometrije, dok je sekvenciranje celog genoma sprovedeno korišćenjem Illumina NovaSeq platforme. Detekcija antibiotika u uzorcima voda obavljena je primenom tečne hromatografije. Preliminarni rezultati TRACE projekta su sledeći: u uzorcima hrane životinjskog porekla, dominirali su Gram negativni nefermentativni bacili (87,4% izolata). Među izolovanim bakterijama iz mleka, *Pseudomonas* spp. je činio 50,8% izolata i bio vodeći produktor karbapenemaza (61%) i ESBL (33,7%). U brisevima trupa mesa, najzastupljeniji je bio *Acinetobacter* spp. (40%), sa najvećim procentom ESBL-producenata (50,8%). U kliničkom okruženju, najrelevantnije MDR GNB bile su *Klebsiella pneumoniae* ST147/blaNDM-1 i *Acinetobacter baumannii* ST2/blaOXA-23. Među testiranim uzorcima, fluorohinoloni su bili najčešće detektovani antibiotici i bili su prisutni u najvišim koncentracijama. Preliminarni nalazi ukazuju na značajnu ulogu kliničkog okruženja, hrane životinjskog porekla i otpadnih voda u diseminaciji MDR bakterija i gena rezistencije, uključujući i klinički značajne patogene. Borba protiv antibakterijske rezistencije zahteva sveobuhvatan pristup i saradnju između različitih sektora (humanog, životinjskog, životne sredine), u skladu sa konceptom „Jedinstvenog zdravlja“.

Ključne reči: Jedinstveno zdravlje, geni koji kodiraju rezistenciju, multirezistentne bakterije, rezistencija na karbapeneme

Istraživanje je finansirano od strane Fonda za nauku Republike Srbije, Grant No. 7042, Tracking antimicrobial resistance in diverse ecological niches - one health perspective- TRACE.

Preliminary findings of a multicentric study on the prevalence and course of complicated pneumonia in children

Sovtic Aleksandar^{1,2}, Grba Tijana¹, Visekruna Jelena¹, Basa Mihail¹

¹ Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić”, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

ORCID: 0000-0002-2760-5582

Despite the introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs), several centers have reported a resurgence of complicated community-acquired pneumonia (CCAP) in children. Management remains variable, with no international consensus on optimal treatment. This retrospective multicenter study included 888 children with CCAP—pleural empyema (PE, n=635), necrotizing pneumonia (NP, n=183), and lung abscess (LA, n=70)—hospitalized between January 2014 and May 2024 across 14 centers in 10 South-East European countries. *Streptococcus pneumoniae* was the most frequently identified pathogen (56%), with serotype 3 dominant in 84% of positive samples, even among PCV-vaccinated children. *Mycoplasma pneumoniae* was the second most common cause of PE (18%). Median duration of intravenous (IV) antibiotics was 12 days for PE, 23 days for NP, and 20.5 days for LA, with NP requiring the longest total (IV + oral) treatment (median 36 days). Longer antibiotic courses were associated with shorter time to clinical resolution ($p=0.01$). Corticosteroids were most used in NP (54.6%) and were associated with reduced need for respiratory support ($p<0.01$). Pleural drainage was required in 51.2% of patients (median duration 6–9 days), and video-assisted thoracoscopic surgery in 9.1%. Complications occurred more frequently in younger children and those with viral coinfections. Five fatalities occurred, all in children with NP or LA. The findings highlight the complex course of NP and support prolonged antibiotic use. Importantly, corticosteroids and intrapleural fibrinolytics were not linked to increased complications. The continued rise of CCAP, driven by serotype 3, warrants ongoing surveillance and updated treatment and preventive strategies.

Keywords: community-acquired pneumonia, necrotizing pneumonia, empyema

Preliminarni rezultati istraživanja prevalencije i toka komplikovanih pneumonija kod dece

Sovtic Aleksandar^{1,2}, Grba Tijana¹, Visekruna Jelena¹, Basa Mihail¹

¹ Mother and Child Health Care Institute of Serbia "Dr Vukan Čupić", Belgrade, Serbia

² Faculty of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Porast učestalosti komplikovane vanbolničke pneumonije (KVP) kod dece uprkos primeni konjugovanih antipneumokoknih vakcina (PCV) predstavlja javnozdravstveni izazov. Do sada nije bilo međunarodnih konsenzusa o terapiji. Retrospektivna multicentrična studija obuhvatila je 888 dece sa KVP hospitalizovane između januara 2014. i maja 2024. godine u 14 centara u 10 zemalja jugoistočne Evrope — pleuralni empijem (PE, n=635), nekrotizirajuća pneumonija (NP, n=183) i plućni apsces (PA, n=70). *Streptococcus pneumoniae* bio je najčešće identifikovani patogen (56%), sa serotipom 3 u 84% pozitivnih uzoraka, računajući i imunizovane PCV vakcinom. *Mycoplasma pneumoniae* bila je drugi najčešći uzrok PE (18%). Medijana primene intravenskih (IV) antibiotika bila je 12 dana kod PE, 23 dana kod NP i 20,5 dana kod LA. NP je zahtevala najduže ukupno lečenje (IV + oralni antibiotici), sa medijanom od 36 dana. Duža primena antibiotika korelirala je sa kraćim vremenom do kliničkog oporavka ($p=0.01$). Sistemske kortikosteroidi korišćeni su u 43% slučajeva — najčešće kod NP (54,6%) — i njihova primena je bila u vezi sa smanjenom potrebom za respiratornom potporom ($p<0,01$). Pleuralna drenaža bila je potrebna kod 51,2% pacijenata (medijana trajanja 6–9 dana), a hirurška video-asistirana torakoskopska hirurgija kod 9,1%. Komplikacije su bile češće kod mlađe dece i onih sa virusnim koinfekcijama. Pet smrtnih slučajeva zabeleženo je kod dece sa NP ili LA. Ovakvi nalazi ukazuju na složen tok NP i favorizuju produženu primenu antibiotske terapije. Primena sistemskih kortikosteroida i intrapleuralne fibrinolize nije korelirala sa povećanim rizikom od komplikacija. Porast broja slučajeva KVP — posebno serotipa 3 — zahteva kontinuirani nadzor i ažurirane strategije lečenja i prevencije.

Ključne reči: vanbolnički stečena pneumonija, nekrotizujuća pneumonija, empijem

Infekcije donjeg respiratornog trakta-pneumonija

Mihailo Stjepanović^{1, 2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

² Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

ORCID: [0000-0003-1787-1438](https://orcid.org/0000-0003-1787-1438)

Pneumonija je zapaljenje plućnog parenhima prouzrokovano mikroorganizmima. I dalje su veliki javno zdravstveni problem, zbog velike incidence i smrtnosti, i pored veoma savremenih antimikrobnih lekova. Postoji nekoliko podela pneumonija ali epidemiološka podela na vanbolničke i bolničke je od izuzetnog značaja. Vanbolničke se odnose na one koje se javljaju u opštim uslovima stanovanja ili u domovima za negu starijih osoba, dok se bolničke pneumonije definišu kao pneumonije kod hospitalizovanih pacijenata koje se javljaju nakon 48 časova od prijema. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), infekcije donjih disajnih puteva, uključujući i vanbolničke pneumonije uzročnici su 429,2 miliona slučajeva bolesti godišnje, tri miliona smrti i predstavljaju četvrti uzrok smrtnosti uopšte. Smrtnost od vanbolničkih pneumonija je relativno visoka, te u evropskim zemljama poslednjih godina zauzimaju šesto mesto od svih uzroka smrti. Najčešće su uzrokovane bakterijama: *Streptococcus pneumoniae* 20-60%, *Haemophilus influenzae* 3-10%, *Klebsiella pneumoniae* 4-6%, *Legionella pneumophila* 2-8%, *Staphylococcus aureus* 3-5%, i *Mycoplasma pneumoniae* 1-6%. Nozokomnialne pneumonije u jedinicama intenzivnog lečenja predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sistem sa procenjenom prevalencom od čak 25% svih bolničkih infekcija, a da se 50% svih antibiotika primenjuje upravo za njihovo lečenje. Najčešći uzročnici su: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., i *Proteus* spp. U lečenju pneumonija i izboru antibiotika treba uzeti u obzir bezbednosni profil i efikasnost poznatih antibiotika, ali i princip racionalne upotrebe zbog rizika od razvoja rezistencije. Terapijski vodiči uzimaju u obzir regionalne specifičnosti u smislu dostupnih dijagnostičkih procedura i antimikrobne rezistencije, preporučujući adekvatne terapijske režime.

Ključne reči: vanbolnička pneumonija, bolnička pneumonija, lečenje

Lower Respiratory Tract Infections - Pneumonia

Mihailo Stjepanović^{1 2}

¹ Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

² Clinic for Pulmonology, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Pneumonia is an inflammation of the pulmonary parenchyma caused by microorganisms. It continues to be a major public health problem due to its high incidence and mortality, despite the availability of modern antimicrobial treatments. There are several classifications of pneumonia, but the epidemiological division into community-acquired pneumonia (CAP) and hospital-acquired pneumonia (HAP) is important. CAP refers to infections that occur under general living conditions or in nursing homes, while HAP is defined as pneumonia in hospitalized patients that develops 48 hours or more after admission. According to the World Health Organization, lower respiratory tract infections, including CAP, cause 429.2 million cases of illness annually, three million deaths, and represent the fourth leading cause of death globally. Mortality from CAP remains relatively high, ranking sixth among all causes of death in European countries in recent years. The most common causative agents include bacteria: *Streptococcus pneumoniae* (20–60%), *Haemophilus influenzae* (3–10%), *Klebsiella pneumoniae* (4–6%), *Legionella pneumophila* (2–8%), *Staphylococcus aureus* (3–5%), and *Mycoplasma pneumoniae* (1–6%). HAPs in intensive care units place a significant burden on the healthcare system, with an estimated prevalence of up to 25% of all hospital-acquired infections, and accounting for 50% of all antibiotic use. The most common pathogens include *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., and *Proteus* spp. The choice of antibiotic therapy must consider microbial resistance patterns and regional diagnostic capacities, emphasizing the importance of rational antibiotic use guided by therapeutic protocols.

Keywords: community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, treatment

AMR ogledalo potrošnje antibiotika - kakvo je stanje u Crnoj Gori

Milena Lopičić¹, Snežana Barjaktarović Labović¹, Maja Raičević², Snežana Mugoša³, Zorica Lalatović¹

¹Institut za javno zdravlje Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

²Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

³Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Podgorica, Crna Gora

Antimikrobna rezistencija je direktno povezana sa potrošnjom antibiotika. Prekomerna i neracionalna upotreba antibiotika je najvažniji uzrok stečene rezistencije na antibiotike. Cilj je bio utvrditi kako se kretanje potrošnje antibiotika odrazilo na osetljivost invazivnih izolata značajnih bakterijskih patogena u Crnoj Gori. Analizirana je ukupna potrošnja antibiotika i poređena je sa podacima o rezistenciji invazivnih izolata *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa* u Crnoj Gori. Podaci o potrošnji antibiotika, tokom 2011-2022, preuzeti su od Instituta za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, a podaci o rezistenciji, za period od 2019-2023, iz Nacionalne referentne laboratorije za praćenje rezistencije bakterija na antibiotike (Institut za javno zdravlje Crne Gore). Najveća potrošnja antibiotika u Crnoj Gori, izražena u DDD/1000/dan, zabeležena je 2021. godine (31.66), a najniže registrovana je bila 2017. godine (26.07). Statističkom analizom je dokazana značajna razlika u potrošnji ceftriaksona (2.57), ciprofloksacina (2.92) i meropenema (0.21) tokom 2021 u odnosu na 2019. godinu (1.03, 1.74 i 0.05, respektivno). Izolati *K. pneumoniae* pokazuju u kontinuitetu visok nivo rezistencije na cefalosporine III generacije. Rezistencija na karbapeneme od 47% (2022) i fluorohinolone od 75% (2021) i 71% (2023) je bila značajno viša u odnosu na 2019. godinu (17% i 48%, respektivno). Stopa rezistencije *P. aeruginosa* na ceftazidim značajno je porasla sa 38% (2019) na 80% (2022) i 91% (2023). Rezultati iz Crne Gore su pokazali da se porast potrošnje antibiotika 2021. godine odrazio na rezistenciju invazivnih izolata značajnih patogena, naglašavajući potrebu za prevencijom rezistencije i osiguravanjem programa adekvatnog upravljanja antibioticima.

Ključne reči: potrošnja antibiotika, antimikrobna rezistencija, upravljanje antibioticima

AMR is a mirror of antibiotic consumption - what is the situation in Montenegro?

Milena Lopovic¹, Snezana Barjaktarovic Labovic¹, Maja Raicevic², Snezana Mugosa³, Zorica Lalatovic¹

¹*Institute of Public Health of Montenegro, Podgorica, Montenegro*

²*Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Montenegro*

³*Institute for Medicines and Medical Devices of Montenegro, Podgorica, Montenegro*

Antimicrobial resistance is directly linked to antibiotic consumption. Excessive and irrational use of antibiotics is the most important cause of acquired antibiotic resistance. The aim was to determine how trends in antibiotic consumption have affected the susceptibility of invasive isolates of important pathogens in Montenegro. The total consumption of antibiotics was analyzed and compared with data on the resistance of invasive isolates of important pathogens (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) in Montenegro. Data on antibiotic consumption during 2011-2022 were taken from the Institute for Medicines and Medical Devices of Montenegro, and data on resistance for the period 2019-2023 from the National Reference Laboratory for Monitoring Bacterial Resistance to Antibiotics (Institute of Public Health of Montenegro). The highest antibiotic consumption in Montenegro, expressed in DDD/1000/day, was recorded in 2021 (31.66), and the lowest in 2017 (26.07). Statistical analysis showed a significant difference in the consumption of ceftriaxone (2.57), ciprofloxacin (2.92) and meropenem (0.21) during 2021 compared to 2019 (1.03, 1.74 and 0.05, respectively). *K. pneumoniae* isolates continuously show high levels of resistance to 3rd generation cephalosporins. Resistance to carbapenems of 47% (2022) and fluoroquinolones of 75% (2021) and 71% (2023) was significantly higher compared to 2019 (17% and 48%, respectively). The resistance rate of *P. aeruginosa* to ceftazidime increased significantly from 38% (2019) to 80% (2022) and 91% (2023). Results from Montenegro showed that the increase in antibiotic consumption in 2021 was reflected in the resistance of invasive important pathogens, highlighting the need to prevent resistance and ensure adequate antibiotic stewardship programs.

Keywords: antibiotic consumption, antimicrobial resistance, antibiotic stewardship

Izbor antibiotika za lečenje infekcija multirezistentnim bakterijama na osnovu pneumo-panela

Zoran Todorović^{1,2}

¹ *Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

² *Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa", Beograd, Srbija*

ORCID: 0000-0001-8869-9976

Produžena empirijska antibiotska terapija (PEAT) je česta pojava kod kritično bolesnih pacijenata sa pneumonijom zbog dijagnostičkih problema (u samo 10% slučajeva se otkrivaju bakterije), a PEAT može dostići 80%. Multiplex PCR panel, nazvan pneumo-panel (PP), zasniva se na amplifikaciji signala (detektovane nukleinske kiseline u sputumu ili BAL-u) kod pacijenata sa suspektom bakterijskom ili virusnom pneumonijom. Ovaj panel otkriva mnoge gram pozitivne i gram negativne bakterije i respiratorne viruse. Potreban je samo kod pacijenata sa visokom sumnjom na infekciju donjih respiratornih puteva (diferencijalna dijagnoza: srčana insuficijencija, malignitet ili pleuralni izliv). Odluka da li je u pitanju upala pluća ili ne, ne bi trebalo da se zasniva samo na PP jer ovaj test ne razlikuje infekciju od kolonizacije. Dakle, odluka da se počne sa antibiotskom terapijom treba da bude, pre svega, klinički zasnovana. Ukratko, PP je indikovano kod pacijenata sa teškim vanbolničkim pneumonijama, posebno ako su već lečeni antibioticima proširenog spektra, onima sa neuspešnim empirijskim tretmanom i onima sa bolničkim pneumonijama (HAP ili VAP). Stafilokok često kolonizuje nazofarinks, a pseudomonas - donje respiratorne puteve. Takođe, PP obično otkriva više bakterija i virusa nego kultura BAL. Izuzetan kvalitet PP je u tome što detektuje markere genetičke rezistencije, što pomaže u pronalaženju najprikladnijeg antibiotika. Postoje dijagnostički i terapijski algoritmi za određene PP nalaze. U zaključku, PP može pomoći da se pređe sa empirijske na ciljanu hemioterapiju, ali je neophodno pažljivo razmotriti kriterijume za njegovu upotrebu i interpretaciju.

Ključne reči: pneumo-panel, multirezistentne bakterije, ciljana antimikrobna terapija

Choice of antibiotics for treatment of multiresistant bacterial infections based on pneumonia panel

Zoran Todorovic^{1,2}

¹*Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

²*University Clinical Hospital Center "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia*

Prolonged empirical antibiotic therapy (PEAT) is common in critically ill pneumonia patients due to diagnostic challenges—bacteria are identified in only about 10% of cases, and PEAT use may reach 80%. The Multiplex PCR Pneumonia Panel (PP) detects bacterial and viral nucleic acids from sputum or BAL samples by amplifying genetic signals. It identifies a wide range of Gram-positive, Gram-negative bacteria, and respiratory viruses. PP is recommended only in patients with strong clinical suspicion of lower respiratory tract infections, where differential diagnoses such as heart failure, malignancy, or pleural effusion have been ruled out. Importantly, PP cannot distinguish infection from colonization, so antibiotic decisions should be based primarily on clinical judgment. PP is especially useful in: severe community-acquired pneumonia, empirical treatment failure, hospital-acquired (HAP) or ventilator-associated pneumonia (VAP), patients already receiving broad-spectrum antibiotics. While *Staphylococcus aureus* often colonizes the nasopharynx and *Pseudomonas aeruginosa* the lower airways, PP can detect these and often reveals more pathogens than BAL cultures. A key strength of PP is its ability to identify genetic resistance markers, aiding in targeted therapy. Finally, while PP supports the shift from empirical to directed antimicrobial treatment, its use and interpretation require careful consideration and adherence to diagnostic algorithms.

Key words: pneumonia panel, multidrug resistant bacteria, directed antimicrobial therapy

Organizacija mikrobiološke laboratorije

Vesna Kovačević Jovanović¹

¹ Medigroup zdravstveni sistem, Centralna laboratorija, Beograd, Srbija

ORCID: 0009-0009-9604-8474

Klinička mikrobiološka laboratorija igra centralnu ulogu u optimizaciji upravljanja zaraznim bolestima. Ova ključna uloga počinje metodama adekvatnog uzorkovanja, brzih testova, odgovarajućeg procesuiranja uzoraka, primene automatizacije i novih tehnologija, uključujući sve prisutniju masenu spektrometriju za identifikaciju mikroorganizama. Glavne aktivnosti kliničke mikrobiološke laboratorije podrazumevaju procenu broja mikroorganizama koji izazivaju infekciju, njihovu identifikaciju i određivanje antimikrobne osetljivosti. Uloga laboratorije ostaje ista, ali tehnologije napreduju, tako da će moderna mikrobiološka laboratorija u narednom periodu izgledati drugačije od današnje laboratorije. Automatizacija i veštačka inteligencija predstavljaju glavne nosioce razvoja savremenih laboratorija. Brojni su izazovi i ograničenja vezani za napredne laboratorijske tehnike. Laboratorije se suočavaju sa potrebom nabavke skupe opreme, potrebom za visokokvalifikovanim osobljem, promenom ustaljenih tokova laboratorijskih procesa, sa daljim radom na standardizaciji. Uprkos ovim izazovima, razvoj mikrobioloških laboratorijskih tehnika je već sada značajno unapredio oblast mikrobiologije uz dalji napredak u skoroj budućnosti. Organizacija kliničke rutinske mikrobiologije u eri automatizacije i digitalnog zdravlja predstavlja veliki izazov i zahteva pažljiv balans funkcionalnosti, bezbednosti i tehnologije. Optimizacija rasporeda i procesa poboljšava radni tok i efikasnost, a specifični zadaci zahtevaju posebne celine, kao što priprema uzoraka, mikroskopija, kultivisanje, identifikacija i analiza podataka. Implementacija automatizovanih procesa u rutinski rad laboratorije, visoka reproducibilnost, sledljivost i tačnost podataka, uz postizanje ravnoteže sa troškovima, mogu poboljšati rezultate kliničkih mikrobioloških laboratorija.

Ključne reči: mikrobiološka laboratorija, procesi, automatizacija

Microbiology laboratory organization

Vesna Kovačević Jovanović¹

¹ *Medigroup Health System, Central laboratory, Belgrade, Serbia*

The clinical microbiology laboratory plays a central role in optimizing the management of infectious diseases. This crucial role begins with methods of adequate sampling, rapid tests, appropriate sample processing, the application of automation and new technologies, including the growing use of mass spectrometry for microorganism identification. The clinical microbiology laboratory's activities include assessing the number of microorganisms that cause infection, their identification and determination of antimicrobial susceptibility. The role of the laboratory remains the same, but technology is advancing, so modern microbiology laboratory will soon look significantly different from today's. Automation and artificial intelligence are the main drivers of the development of modern laboratories. There are numerous challenges and limitations associated with advanced laboratory techniques. Laboratories are faced with the need to purchase expensive equipment, the need for highly qualified personnel, changes in established laboratory workflows, with continued efforts towards standardization. Despite these challenges, the development of techniques has already significantly advanced the field of microbiology and is expected to continue progressing further. Organizing clinical routine microbiology in the era of automation and digital health is a major challenge and requires a careful balance of functionality, safety, and technology. Optimization of layout and processes improves workflow and efficiency, and specific tasks require separate units, such as sample preparation, microscopy, cultivation, identification and data analysis. Implementation of automated processes in routine laboratory work, high reproducibility, traceability, and data accuracy, while achieving a balance with costs, can improve results of clinical microbiology laboratories.

Keywords: microbiology laboratory, processes, automation

Organizacija mikrobiološkog monitoringa parametara intrahospitalnog nadzora u Centru za mikrobiologiju ZZJZ Sombor – iskustva

Snežana Delić¹

¹ Zavod za javno zdravlje Sombor, Srbija

ORCID: 0000-0001-5154-1083

Pored svojih dijagnostičkih delatnosti, savremena mikrobiološka laboratorija ima i svoju javnozdravstvenu ulogu, koja podrazumeva pravilno detektovanje i praćenje multirezistentnih bakterija medju klinički značajnim izolatima pacijenta (primarno sterilne tečnosti, rane, sputum i dr.) Detekcija ovakvih izolata vrši se prema smernicama EUCAST-a (*MRSA*, *VRE*, *ESBL*, *MDR*, *XDR*, *PDR*, *PRSP*), a zbog lakšeg praćenja kao i mikrobiološkog tumačenja nalaza uz određeni profil rezistencije, kod formiranja izveštaja o ispitivanju koriste se još dodatno i gore navedene skraćenice. Laboratorijski informacioni sistem koji se primenjuje u našem Centru za mikrobiologiju omogućava pretraživanje po zadatim vremenskim periodima, kao i parametrima odeljenja bolnice, sto dodatno olakšava formiranje periodičnih izveštaja koji se šalju komisiji za intrahospitalne infekcije OB Sombor. Optimalnim funkcionisanjem tima za praćenje bolničkih infekcija, koju u svom sastavu pored mikrobiologa, epidemiologa treba da ima kliničkog farmakologa ili kliničkog farmaceuta, ovaj monitoring multirezistentnih bakterija u bolničkoj sredini predstavlja dragocen izvor informacija u cilju praćenja, izolacije pacijenata, preduzimanja dodatnih epidemioloških mera. Takođe, ovo je odlična polazna tačka za optimalno planiranje nabavke antimikrobnih lekova, kao i potrebu za uvođenjem novih antibiotika koji će se koristiti u terapiji. Monitoring izolata koji se tiču delatnosti rada Referentne laboratorije za hemofilus i meningokok se vrši slanjem godišnjih izveštaja IZJZ Srbije „dr Milan Jovanović Batut“, kao i unosom u EMERT bazu koja je integralni deo *The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society*, EMGM (<https://emgm-neu.de/>) gde se unosi i molekularna tipizacija izolata (*Finotyping*).

Ključne reči: antimikrobna rezistencija, monitoring, intrahospitalne infekcije

Organization of microbiological monitoring of intrahospital surveillance parameters in the Center for Microbiology IPH Sombor – Experiences

Snežana Delić¹

¹ *Institute for Public Health Sombor, Serbia*

In addition to its diagnostic activities, the modern microbiological laboratory also plays a significant public health role, which includes the accurate detection and monitoring of multi-resistant bacteria among clinically relevant patient isolates (primarily from sterile body fluids, wounds, sputum, etc.). Detection of such isolates is carried out according to EUCAST guidelines (MRSA, VRE, ESBL, MDR, XDR, PDR, PRSP), and for easier monitoring and microbiological interpretation of findings with a specific resistance profile, the above abbreviations are additionally used when preparing the Test Report. The laboratory information system implemented at the Center for Microbiology enables searches within defined time periods and by hospital department parameters, which further facilitates the creation of periodic reports submitted to the committee for nosocomial infections at the General Hospital Sombor. With the optimal functioning of the hospital infection surveillance team – which, in addition to microbiologists and epidemiologists, should include a clinical pharmacologist or clinical pharmacist – monitoring multi-resistant bacteria in the hospital setting serves as a valuable source of information for patient isolation, epidemiological measures, and further infection control. It also provides an excellent starting point for optimal planning of antimicrobial drug procurement and the introduction of new antibiotics for therapeutic use. Monitoring of isolates related to the activities of the RL is conducted through the submission of annual reports to the Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut,” as well as through data entry into the EMERT database, which is an integral part of The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society (EMGM) (<https://emgm-neu.de/>), where molecular typing of isolates (Finetyping) is also reported.

Keywords: antimicrobial resistance, monitoring, nosocomial infections

Značaj elektronske dokumentacije i softvera u mikrobiološkoj laboratoriji

Vesna Karanović¹

¹*Institut za javno zdravlje Kraljevo, Srbija*

Elektronska dokumentacija i softver imaju ključnu ulogu u modernizaciji mikrobioloških laboratorija. Njihova primena omogućava veću preciznost u evidenciji podataka, bržu obradu uzoraka i pouzdaniju komunikaciju rezultata. Automatizacija procesa značajno smanjuje mogućnost ljudske greške i ubrzava dijagnostičke procedure. Sofisticirani laboratorijski informacijski sistemi (LIS) omogućavaju integraciju sa analitičkim uređajima, čime se postiže konzistentnost i unapređuje kvalitet rezultata. Elektronska dokumentacija doprinosi transparentnosti, boljoj sledljivosti i lakšem ispunjavanju zahteva akreditacionih tela i regulatornih institucija. Pored operativnih prednosti, elektronski sistemi obezbeđuju i veću bezbednost podataka, zaštitu privatnosti pacijenata, kao i trajnu arhivu rezultata. Uspešna digitalizacija laboratorijskog rada podrazumeva i adekvatnu edukaciju zaposlenih, kao i stalnu podršku IT sektora. Uvođenjem elektronske dokumentacije, mikrobiološke laboratorije postaju efikasnije, fleksibilnije i spremne da odgovore na sve veće zahteve savremene kliničke prakse.

Ključne reči: elektronska dokumentacija, laboratorijski informacijski sistem, mikrobiološka laboratorija

The role of electronic documentation and software in microbiology laboratory

Vesna Karanović¹

¹ *Institute for public health Kraljevo, Serbia*

Electronic documentation and software play a crucial role in modernizing microbiology laboratories. Their implementation ensures greater accuracy in data recording, faster sample processing, and more reliable communication of results. Process automation significantly reduces the risk of human error and accelerates diagnostic workflows. Advanced Laboratory Information Systems (LIS) enable integration with analytical devices, enhancing result consistency and overall quality. Electronic documentation contributes to transparency, improved traceability, and easier compliance with accreditation and regulatory requirements. In addition to operational advantages, electronic systems provide better data security, patient privacy protection, and permanent archiving of results. Successful digitalization of laboratory work also requires adequate staff training and continuous IT support. By adopting electronic documentation, microbiology laboratories become more efficient, adaptable, and well-equipped to meet the growing demands of modern clinical practice.

Key words: electronic documentation, Laboratory Information System (LIS), microbiology laboratory

Od obrade uzorka, do izveštavanja- može li brže?

Tatjana Kurucin¹

¹ *Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija*

Multidisciplinarni pristup predstavlja osnovu savremene medicine. Detaljna anamneza, fizikalni pregled i odgovarajući laboratorijski testovi predstavljaju polaznu tačku za postavljanje dijagnoze, kao i za praćenje toka bolesti. Uporedo sa konvencionalnom dijagnostikom, razvoj tehnologije omogućava moderan pristup svim vrstama bolesti. Danas se može, sa velikom verovatnoćom, kod značajnog broja infektivnih bolesti, pretpostaviti uzročnik. Poslednjih decenija preovlada stav da celokupan proces rada, počevši od uzimanja, slanja i pripreme uzoraka (preanalitička faza), do izdavanja laboratorijskih rezultata- izveštaja (postanalitička faza) treba da bude u potpunosti definisan, standardizovan i kontrolisan kako bi se dobili pouzdani laboratorijski rezultati. Optimalno vreme za uzimanje materijala za mikrobiološki pregled je pre započinjanja antimikrobne terapije. Nepravilno odabran ili nepropisno uzet, spakovan i poslat materijal, najčešći su uzroci dobijanja negativnih ili netačnih rezultata mikrobiološkog pregleda. Medicinsko osoblje koje je u neposrednom kontaktu s pacijentom i vrši uzorkovanje, mora biti dobro obučeno, a laboratorija daje sva potrebna uputstva i preporuke u vezi sa uzorcima. Uput omogućava komunikaciju između lekara, pacijenta i laboratorije, pa je naročito značajno pravilno popunjavanje uputnice koja prati određeni materijal. Mikrobiološka dijagnoza se zasniva na izolaciji, identifikaciji i izradi testa osetljivosti. Zahvaljujući savremenim serološkim i molekularnim tehnikama, moguće je, u relativno kratkom vremenu, identifikovati uzročnika i određene gene rezistencije, što kliničarima predstavlja značajnu pomoć kod uvođenja empirijske terapije ili korigovanja postojeće. Zbog toga je neophodna automatizacija mikrobiološke laboratorije i organizacija radnog procesa. Dobro organizovana i automatizovana mikrobiološka laboratorija može značajno poboljšati rad bolničkih ustanova, sprečiti pojavu i širenje rezistentnih sojeva, smanjiti potrošnju antibiotika i time značajno doprineti uštedi materijalnih sredstava.

Ključne reči: uzorkovanje, laboratorijski izveštaj, automatizacija mikrobiološke laboratorije

From sample processing to reporting - Can it be faster?

Tatjana Kurucin¹

¹ *University Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad, Serbia*

A multidisciplinary approach is the basis of modern medicine. Along with conventional diagnostics, the development of technology enables a modern approach to all types of diseases. In recent decades, the prevailing view is that the entire work process, starting from the collection, sending, and preparation of samples, to the issuance of laboratory reports, should be fully defined, standardized, and controlled to obtain reliable laboratory results. The optimal time to take material for microbiological examination is before starting antimicrobial therapy. Improperly selected or taken, packed, and sent material are the most common causes of obtaining incorrect microbiological results. The medical personnel who are in direct contact with the patient and perform the sampling must be well-trained, and the laboratory provides all the necessary instructions regarding the samples. The referral enables communication between the doctor, the patient, and the laboratory, so it is particularly important to correctly fill out the referral accompanying the specific material. Microbiological diagnosis is based on isolation, identification and susceptibility tests. Thanks to modern serological and molecular techniques, it is possible to identify the causative agent and specific resistance genes fast, which helps clinicians to introduce or correct empiric therapy. Therefore, the automation of the microbiological laboratory and the organization of the work process are necessary. A well-organized and automated microbiological laboratory can significantly improve the work of hospital institutions, prevent the emergence and spread of resistant strains, reduce the consumption of antibiotics and thereby significantly contribute to the saving of material resources.

Keywords: sampling, laboratory report, microbiological laboratory automation

Izazovi u savremenoj dijagnostičkoj mikrobiološkoj laboratoriji i potreba za nacionalnom harmonizacijom u izveštavanju

Anita Sente Žigmanović¹

¹ Odsek za mikrobiologiju, Opšta bolnica Subotica, Srbija

Pored unapređenih usluga u oblasti mikrobiološke dijagnostike, suočavamo se sa sve većim izazovima u identifikaciji mikroorganizama kao uzročnika infektivnih bolesti, naročito prilikom izdavanja i tumačenja mikrobioloških nalaza. Zato je ključno identifikovati najvažnije izazove u svakodnevnom radu i pronaći odgovarajuće mehanizme za njihovo prevazilaženje. Uvođenje vodiča Evropskog komiteta za ispitivanje antimikrobne osetljivosti, prilagođenog lokalnim epidemiološkim uslovima, doprinelo je sinhronizaciji rada mikrobioloških laboratorija. Prethodno se paralelno koristio i vodič Instituta za kliničke i laboratorijske standarde, što je dovodilo do neusklađenosti u izveštavanju. Primena jedinstvenih standardnih operativnih procedura za uzorkovanje, transport i obradu uzoraka doprinosi postizanju uniformnijeg rada. Uprkos postojećim smernicama, i dalje postoje nedoumice u vezi sa izveštavanjem, koje otvaraju sledeća pitanja, kao npr. da li u slučaju izolata *Enterococcus* spp., treba prikazati cefalosporine kao rezistentne u antibiogramu, ili je dovoljno naglasiti urođenu rezistenciju u komentaru. Takođe, kako postići bolju komplijansu sa kliničkim lekarim ili kakva su iskustva laboratorija koje koriste isključivo automatizovane sisteme za identifikaciju mikroorganizama i ispitivanje osetljivosti, u poređenju sa laboratorijama koje kombinuju konvencionalne i automatizovane metode. Poslednjih godina primećuje se sve veća razlika u opremljenosti laboratorija, što predstavlja dodatni izazov na koji moramo biti spremni. Neophodno je formirati radnu grupu u okviru Mikrobiološke sekcije, koja bi se bavila izradom i ažuriranjem smernica u skladu sa aktuelnim izazovima u laboratorijskoj praksi. Time bi se poboljšala komparativnost rezultata među laboratorijama i olakšalo kliničko razumevanje mikrobioloških izveštaja. Harmonizacija rada kliničkih mikrobioloških laboratorija unapređuje kvalitet rada, komunikaciju između lekara i mikrobioloških laboratorija i podstiče regionalnu saradnju, što doprinosi boljoj zdravstvenoj zaštiti pacijenata.

Ključne reči: standardizacija laboratorije, savremene dijagnostičke laboratorije

Challenges in modern diagnostic microbiological laboratories and the need for national harmonization in analysis reporting

Anita Sente Zigmanovic¹

¹ *Department of Microbiology, General Hospital Subotica, Serbia*

Along with enhanced microbiological diagnostic services, we face growing challenges in identifying microorganisms as infectious agents, especially in issuing and interpreting microbiological results. The goal of this work is to identify key challenges in daily operations and to find appropriate mechanisms to overcome them. The introduction of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guide, adapted to local epidemiological conditions, helped synchronize microbiological laboratories' operations. Previously, the Clinical and Laboratory Standards Institute was also used equally, which led to discrepancies in reporting. Uniform Standard Operating Procedures, for sampling, transport, and processing of samples help achieve more uniform work. Despite current guidelines, uncertainties still exist regarding the reporting, raising the following questions: In the case of *Enterococcus* spp., should cephalosporins be reported as resistant in the antibiogram, or is it sufficient to indicate inherent resistance in the comments? How can we achieve better compliance with clinical physicians? What are the experiences of laboratories using only automated systems for microorganism identification and susceptibility testing, compared to those combining conventional methods with automated systems? In recent years, a growing discrepancy in laboratory equipment has emerged, presenting a challenge we must be prepared to address. A working committee within the Microbiology Section is needed to develop and update guidelines based on emerging laboratory issues. This will improve result comparability across labs and enhance clinical understanding of microbiological reports. Harmonizing clinical microbiological laboratory work improves quality, communication between physicians and microbiological laboratories, and fosters regional cooperation, ultimately benefiting patient care.

Keywords: laboratory standardization, modern diagnostic laboratories

Rezistencija na antituberkulotike prve linije – naša iskustva

Aleksandar Vitković¹, Andrijana Antić¹

¹ Gradski zavod za bolesti pluća i tuberkulozu, Beograd, Srbija

S obzirom na dug vremenski period od 28 dana koji je neophodan za očitavanje testa osetljivosti na antituberkulotike (AT) nakon identifikacije *Mycobacterium tuberculosis*, neophodno je dobro poznavati učestalost i kretanje rezistencije ove bakterije. Takođe je potrebno imati podatke o kretanju ukupnog broja lica sa izolovanim *M. tuberculosis* na godišnjem nivou, kao i polnu distribuciju. Podaci o učestalosti mono- i multirezistencije (multidrug resistance, MDR) na godišnjem nivou, ukupno i po vrsti su od ključne važnosti. Zato je neophodno kontinuirano pratiti učestalost pacijenata sa MDR tuberkulozom. Sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatila period od 1999. do 2024. godine. Korišćen je materijal GZZPB i TB, Beograd. Izolacija *M. tuberculosis* rađena je na Loweinstein podlozi i tačnoj MGIT podlozi. Identifikacija *M. tuberculosis* je urađena na osnovu niacinskog, imunohromatografskog testa, kao i molekularnih testova. Test ispitivanja osetljivosti na AT je rađen metodom proporcije. Praćena je rezistencija na streptomycin, izonijazid, etambutol i rifampicin. U posmatranom periodu *M. tuberculosis* je izolovan kod 4744 lica, značajno češće kod muškaraca 2856 (60,2%) nego kod žena 1588 (39,68%). Monorezistencija je najčešće registrovana na streptomycin 181 (3,81%). Kod 430 (9,06%) lica registrovali smo rezistenciju na jedan ili više AT prve linije. Izolacija MDR sojeva je retka 84 (1,77%) i značajno češća kod muškaraca. U zaključku se može reći da broj obolelih od tuberkuloze u Beogradu ima trend opadanja. Značajno češće oboljevaju muškarci u odnosu na žene. Ukupna rezistencija izolovanih sojeva *M. tuberculosis* na AT prve linije, kao i MDR je niska.

Ključne reči: *M. tuberculosis*, MDR-TB, antituberkulotici

Resistance to first-line antituberculous drugs-our experience

Aleksandar Vitković¹, Andrijana Antić¹

¹ Municipal Institute for Tuberculosis and Lung Disease, Belgrade, Serbia

Given the long time period of 28 days required to read the drug susceptibility test (DST) for antituberculosis drugs (AT) after identification of *Mycobacterium tuberculosis*, it is essential to have a solid understanding of the prevalence and trends of resistance in this bacterium. It is also necessary to have data on the annual number of individuals with isolated *M. tuberculosis*, as well as their gender distribution. Information on the annual frequency of mono- and multidrug resistance (MDR), both overall and by drug type, is of critical importance. Therefore, continuous monitoring of the incidence of patients with MDR tuberculosis is essential. A retrospective study was conducted covering the period from 1999 to 2024. The material from the Institute for Lung Diseases and Tuberculosis (GZZPB i TB), Belgrade, was used. *M. tuberculosis* was isolated using Lowenstein-Jensen medium and the liquid MGIT medium. Identification of *M. tuberculosis* was performed using the niacin test, immunochromatographic test, and molecular assays. The drug susceptibility testing was performed using the proportion method. Resistance to streptomycin, isoniazid, ethambutol, and rifampicin was monitored. During the observed period, *M. tuberculosis* was isolated in 4744 individuals, significantly more often in men (2856; 60.2%) than in women (1588; 39.68%). Monoresistance was most frequently registered to streptomycin (181 cases; 3.81%). In 430 individuals (9.06%), resistance to one or more first-line antituberculosis drugs was recorded. The isolation of MDR strains was rare (84 cases; 1.77%) and significantly more common in men. In conclusion, the number of tuberculosis cases in Belgrade shows a declining trend. Men are significantly more affected than women. The overall resistance of isolated *M. tuberculosis* strains to first-line AT drugs, as well as MDR rates, remains low.

Keywords: *M. tuberculosis*, MDR-TB, antituberculous drugs

Rezistencija na antibiotike izazivača infekcija u pedijatrijskoj intenzivnoj nezi

Rsovac S ^{1,2}, Milosevic K ^{1,2}, Karličić M ¹

¹ *Univerzitetska dečja klinika Beograd, Srbija*

² *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

ORCID: 0000-0002-9987-057X

Otpornost tj. rezistencija izazivača infekcija na antibiotike predstavlja pretnju javnom zdravlju od najveće važnosti, posebno kada su u pitanju deca. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), infekcije izazvane bakterijama otpornim na više lekova dovode do 700.000 smrtnih slučajeva u svim uzrastima, od kojih je oko 200.000 novorođenčadi. Pojava porasta rezistencije na antibiotike uzročnika infekcija u pedijatrijskoj populaciji ima višestruke korene koji su specifični za ovu uzrasnu kategoriju. Poznato je da prekomerna upotreba i zloupotreba antibiotika (za pogrešne dijagnoze i indikacije, ili za pogrešnu dozu) takođe podstaknuta nedostatkom podataka i ispitivanja specifičnih za pedijatrijske pacijente. Priroda ove starosne grupe koja se stalno razvija takođe postavlja još jedno pitanje: delimično zavisne promene sistema citohroma u razvoju određuju prilično raznoliku populaciju u smislu biohemijskih karakteristika i farmakokinetičkih profila, koju je teško jednostavno kodifikovati u dozama koje zavise od starosti ili težine. Takođe, mnogobrojni antibiotici nisu predviđeni za najmladju populaciju. Pored toga, urođene malformacije koje često zahtevaju ponovljene hospitalizacije i farmakološke i hirurške tretmane od najranije dobi karakteristične su za dečiji uzrast. Nove pretnje su svakako porast izolovanih MRSA, VRSA, vrste familije Enterobacteriaceae koje proizvode ESBL, Enterobacteriaceae otporne na karbapeneme i alarmantna rezistencija na kolistin u jedinicama pedijatrijske intenzivne nege. Potrebno je preduzeti hitne mere kontrole primene antibiotika kako u bolničkim tako i u vanbolničkim sredinama.

Ključne reči: rezistencija na antibiotike, pedijatrija, intenzivna nega

Antibiotic resistance in pediatric intensive care

Rsovac S^{1,2}, Milosevic K^{1,2}, Karličić M¹

¹ *University Children's Clinic, Belgrade, Serbia*

² *Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

Antibiotic resistance poses a critical threat to global public health, particularly in children. According to the WHO, infections caused by multidrug-resistant bacteria are responsible for approximately 700,000 deaths annually, including 200,000 among newborns. In the pediatric population, rising resistance has multiple contributing factors specific to this age group. Overuse and misuse of antibiotics—often due to inaccurate diagnoses, inappropriate indications, or incorrect dosing—are exacerbated by the lack of pediatric-specific clinical trials and data. Children's unique and rapidly evolving physiology presents additional challenges. Developmental changes in cytochrome enzyme systems affect drug metabolism, resulting in wide variability in pharmacokinetics that complicates standardized, age- or weight-based dosing. Furthermore, many antibiotics are not approved for use in very young children, limiting therapeutic options. Congenital anomalies, which frequently require repeated hospitalizations and complex treatments from early life, further increase exposure to antimicrobial agents. Of particular concern is the rising incidence of resistant pathogens such as MRSA, VRSA, ESBL-producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, and colistin-resistant organisms in pediatric intensive care units. Urgent and comprehensive measures are needed to regulate antibiotic use across both hospital and community settings, with an emphasis on pediatric stewardship.

Keywords: antibiotic resistance, pediatrics, intensive care

Nadzor nad antimikrobnom rezistencijom u Srbiji kroz NRL za AMR i CAESAR mrežu

Deana Medić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Institut za javno zdravlje Vojvodine, Centar za mikrobiologiju, Novi Sad, Srbija

ORCID: [0000-0001-5429-4639](https://orcid.org/0000-0001-5429-4639)

Nadzor nad antimikrobnom rezistencijom (AMR) u Srbiji sprovodi se kroz Nacionalnu Referentnu Laboratoriju (NRL) za AMR koja se nalazi u Institutu za javno zdravlje Vojvodine, kao i kroz učešće u CAESAR mreži za praćenje AMR zemalja Centralne Azije i Evrope. Naša zemlja je članica ove mreže od 2013. godine. Podaci o osetljivosti na antimikrobne lekove za bakterijske vrste koje se prate (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Streptococcus pneumoniae*) prikupljeni su od 24 kliničke laboratorije koje čine nacionalnu mrežu za nadzor nad AMR. Sve laboratorije iz mreže koriste EUCAST standard. Tokom 2023. godine potvrđeno je 3.419 primoizolata invazivnih bakterija. Podaci pokazuju da je zabeležen visok nivo rezistencije na cefalosporine treće generacije, karbapeneme, ali i na kolistin kod *K. pneumoniae* – 92,6%, 67,4% odnosno 38,1%. Kod izolata *E. coli* zabeležena je niska rezistencija na karbapeneme (0,6%). Rezistencija na karbapeneme kod *P. aeruginosa* i *Acinetobacter* spp. je i dalje visoka - 48,8% odnosno 96,3%, dok je rezistencija na kolistin kod ove dve bakterije bila niska, 1,4% odnosno 3,6%. Rezistencija Gram-pozitivnih bakterija bila je sledeća: detektovano je 23,8% izolata MRSA (meticilin rezistentnih *S. aureus*), rezistencija na vankomicin kod *E. faecium* je potvrđena kod 47,9% izolata, dok *S. pneumoniae* ispoljava rezistenciju na penicilin od 22,4%. Srbija je i dalje među evropskim zemljama sa najvećim procentom rezistentnih izolata. Prema drugom zajedničkom izveštaju EARS-Net/CAESAR mreže (Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 – 2021 data), stope AMR u Srbiji i dalje odgovaraju podacima zemalja južne i istočne Evrope.

Ključne reči: antimikrobna rezistencija, CAESAR mreža, invazivni izolati

Surveillance of antimicrobial resistance in Serbia through the NRL for AMR and the CAESAR network

Deana Medić^{1,2}

¹ Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

² Institute of Public Health of Vojvodina, Center for Microbiology, Novi Sad, Serbia

Surveillance of antimicrobial resistance (AMR) in Serbia is carried out in the National Reference Laboratory for AMR at the Institute of Public Health of Vojvodina and through participation in the CAESAR (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance) network. Our country has been a member of this network since 2013. Clinical antimicrobial susceptibility data for bacterial species (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis/faecium*, *Streptococcus pneumoniae*) were collected from 24 clinical laboratories included in the national AMR surveillance network. All these laboratories used EUCAST guidelines for antimicrobial susceptibility testing. In 2023, 3,419 primary isolates of invasive bacteria were confirmed. Surveillance data revealed alarming levels of antimicrobial resistance, particularly in *K. pneumoniae*, with resistance rates of 92.6% to third-generation cephalosporins, 67.4% to carbapenems, and 38.1% to colistin. Although *E. coli* showed a low rate of carbapenem resistance (0.6%), this remains a significant concern due to its clinical implications. *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. demonstrated high levels of resistance to carbapenems—48.8% and 96.3%, respectively. However, resistance to colistin was relatively low, at 1.4% and 3.6%. Resistance in Gram-positives were as follows: methicillin resistant *S. aureus* – 23.8%, vancomycin resistance in *E. faecium* – 47.9% and penicillin resistance in *S. pneumoniae* – 22.4%. Serbia remains one of the European countries with the highest percentage of resistant isolates. According to the second joint report of the EARS-Net/CAESAR network, the rates of AMR in Serbia are still in line with those of the countries of Southern and Eastern Europe.

Keywords: antimicrobial resistance, CAESAR Network, invasive isolates

Rezistencija *Helicobacter pylori* na klaritromicin i fluorohinolone primenom molekularnog testiranja

Dušan Kekić¹, Jovičević Miloš¹, Kabić Jovana¹, Gajić Ina¹, Opavski Nataša¹, Ranin Lazar², Milosavljević Tomica³, Milivojević Vladimir^{2,4}

¹ Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

³ Euromedic, Opšta bolnica, Beograd, Srbija

⁴ Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

ORCID: 0000-0002-0327-4838

Trend porasta rezistencije *Helicobacter pylori* na antibiotike je jedan od glavnih razloga neuspešne eradikacije. Tačkaste mutacije odgovarajućih gena su najčešće determinante rezistencije *H. pylori* na klaritromicin i fluorohinolone. U studiji ispitivanja genetičke osnove rezistencije *H. pylori* na klaritromicin i fluorohinolone od 2018. do 2023. godine, bilo je uključeno 176 pacijenata koji su u tom periodu podvrgnuti gornjoj gastrointestinalnoj endoskopiji radi dobijanja isečaka sluznice želuca. Biopati su analizirani primenom molekularnog testa (GenoType HelicoDR, Hain Lifescience) kojim je detektovan *H. pylori* i najčešće mutacija odgovorne za rezistenciju na klaritromicin (23S *rRNA* gen) i fluorohinolone (*gyrA*). Rezistencija *H. pylori* na klaritromicin je detektovana kod 58,5% sojeva, a rezistencija na fluorohinolone kod 53,9% sojeva, pri čemu je primarna rezistencija na klaritromicin bila 47,2%, a na fluorohinolone 39,6%. Udružena rezistencija na ove antibiotike iznosila je 39,8%. Najčešća mutacija koja kodira rezistenciju *H. pylori* na klaritromicin je bila A2147G (78,6%), dok je mutacija gena *gyrA87* bila najčešća determinanta rezistencije na fluorohinolone (27,4%). Kod 7,8% sojeva rezistentnih na klaritromicin i 16,8% rezistentnih na fluorohinolone, detektovano je istovremeno više od jedne mutacije gena rezistencije. Mešani genotipovi su uočeni kod ukupno 14,7% sojeva. Visoka rezistencija *H. pylori* na klaritromicin zahteva reviziju nacionalnih empirijskih vodiča za eradikaciju *H. pylori* i uspostavljanje nadzora nad ovom bakterijom. Protokoli za eradikaciju zasnovani na rezultatima molekularne dijagnostike daju visok procenat izlečenja.

Ključne reči: *Helicobacter pylori*, GenoType HelicoDR, rezistencija na antibiotike

***Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones using molecular testing**

Dušan Kekić¹, Jovičević Miloš¹, Kabić Jovana¹, Gajić Ina¹, Opavski Nataša¹, Ranin Lazar², Milosavljević Tomica³, Milivojević Vladimir^{2,4}

¹ *Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

² *Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

³ *Euromedic, General Hospital, Belgrade, Serbia*

⁴ *Clinic for gastroenterology and hepatology, University Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia*

The trend of increasing resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics is one of the main reasons for unsuccessful eradication. Point mutations of the corresponding genes are the most common determinants of *H. pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones. In a study investigating the genetic basis of *H. pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones from 2018 to 2023, 176 patients were included who underwent upper gastrointestinal endoscopy during the period to obtain sections of the gastric mucosa. Biopsies were analyzed using a molecular test (GenoType HelicoDR, Hain Lifescience) which detected *H. pylori* and most often the mutation responsible for resistance to clarithromycin (23S rRNA gene) and fluoroquinolones (*gyrA*). *H. pylori* resistance to clarithromycin was detected in 58.5% of strains, and resistance to fluoroquinolones in 53.9% of strains, whereby primary resistance to clarithromycin was 47.2%, and to fluoroquinolones 39.6%. Combined resistance to these antibiotics was 39.8%. The most common mutation encoding *H. pylori* resistance to clarithromycin was A2147G (78.6%), while the *gyrA*87 gene mutation was the most common determinant of fluoroquinolone resistance (27.4%). In 7.8% of strains resistant to clarithromycin and 16.8% resistant to fluoroquinolones, simultaneously >1 mutation for their resistance was detected. Mixed genotypes were observed in a total of 14.7% of strains. The high resistance of *H. pylori* to clarithromycin requires revision of the national empiric guidelines for the eradication of *H. pylori* and the establishment of surveillance of this bacterium. Eradication protocols based on molecular diagnostic results yield a high cure rate.

Keywords: *Helicobacter pylori*, GenoType HelicoDR, antibiotic resistance

Efikasnost antimikrobnih neantibiotskih supstanci na bakterijske biofilmove

Aleksandra Šmitran¹

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

ORCID: 0000-0002-6039-5978

Rezistencija bakterija na antibiotike predstavlja globalni problem o kojem se veoma mnogo govori, ali rezultati u razvoju novih antibiotskih supstanci ne prate brzinu razvoja rezistencije. Zbog toga je veoma bitno da se nađu nove vrste antimikrobnih supstanci koje će moći zamijeniti antibiotike ili kupiti dodatno vrijeme dok se ne razviju novi antibiotici. Trenutno se najviše ulaže na polju nanočestica koje zbog svog naboja imaju sposobnost da ili oštete površinske bakterijske omotače ili da u unutrašnjosti bakterije oštete DNK ili ribosome. Neophodno je voditi računa o njihovoj koncentraciji (zbog eventualne toksičnosti), načinu sinteze (tzv. „zelena hemija“ se preferira zbog smanjenja toksičnih nusprodukata tokom sinteze) i cijeni početnih supstanci od kojih se sintetizuju nanočestice. Aktuelna su ispitivanja antimikrobnog potencijala nanočestice metala poput srebra, bakra i selena, kao i nanočestice hitozana, dobijenog iz hitina morskih ljuskara. Značajno je naglasiti da veliki broj nanočestica pored antimikrobnog, pokazuje i antikancerogeno dejstvo. Dok se ne razviju nove vrste antimikrobnih čestica, u svakodnevnom radu i čišćenju površina i objekata u zdravstvu i prehrambenoj industriji se koriste različite vrste dezinficijenasa, najčešće preparati hlora, kvartenarna amonijumova jedinjenja i alkoholi. Naši rezultati sa humanim izolatima *A. baumannii* i salmonelama izolovanim iz namirnica animalnog porijekla, su pokazala da su preparati hlora najučinkovitiji u sprečavanju nastanka i uklanjanju stvorenog biofilma. Za sada, dok ne dobijemo nove antibiotike, sve preporuke se odnose na svakodnevno čišćenje i prevenciju nastanka biofilma, koji obezbjeđuje bakterijama opstanak u spoljašnjoj sredini i omogućava im da izazovu humane infekcije i kontaminaciju namirnica.

Ključne reči: biofilm, nanočestice, dezinficijensi

Effectiveness of non-antibiotic antimicrobial substances against bacterial biofilms

Aleksandra Šmitran¹

¹*Faculty of Medicine, University of Banjaluka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina*

Bacterial resistance to antibiotics is a global issue that is frequently discussed, yet the pace of new antibiotic development does not keep up with the rate of resistance increase. Currently, the majority of investment is being directed towards nanoparticles, which can either damage bacterial surface membranes or penetrate the cell, leading to the deterioration of DNA or ribosomes due to their charge. Attention must be given to their concentration, the synthesis methods (the so-called "green chemistry" is favored due to the reduction of toxic by-products during the synthesis process), and the cost of the initial materials needed for nanoparticle production. Research on the antimicrobial potential of metal nanoparticles, such as silver, copper, and selenium, as well as chitosan nanoparticles, is actively ongoing. It is important to note that some nanoparticles, besides their antimicrobial properties, also demonstrate anticancer effects. Until new types of antimicrobial particles are developed, various disinfectants can be used for everyday work and for cleaning surfaces and objects in the healthcare and food industries, typically including chlorine preparations, quaternary ammonium compounds, and alcohols. Our results with human isolates of *A. baumannii* and *Salmonella* spp. recovered from animal-originated food products demonstrated that chlorine preparations are the most effective in preventing the formation and removal of preformed biofilm. For now, until new antibiotics are available, all recommendations focus on daily cleaning and preventing biofilm formation, which enables bacteria to survive in the external environment and leads to human infections and food contamination.

Keywords: biofilm, nanoparticles, disinfectants

Multirezistentne bakterije/ESKAPE-od kolonizacije pacijenata do uzročnika infekcije

Anika Trudić^{1, 2}

¹ Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

² Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Srbija

ORCID: 0000-0002-2148-7474

ESKAPE patogeni predstavljaju grupu bakterija odgovornih za većinu bolničkih infekcija, koje karakteriše izražena sposobnost izbegavanja dejstva antibakterijskih lekova. Ove bakterije poseduju brojne gene rezistencije, što ograničava terapijske mogućnosti i doprinosi povećanju morbiditeta i mortaliteta. Iz aspekta rezistencije najznačajniji su *Enterococcus faecium* rezistentan na vankomicin, *Staphylococcus aureus* rezistentan na meticilin, *Klebsiella pneumoniae* rezistentna na cefalosporine treće generacije i karbapeneme, kao i *Acinetobacter baumannii* i *Pseudomonas aeruginosa* rezistentni na karbapeneme. Praćenje pojave i prenosa ovih multirezistentnih bakterija ključno je za kontrolu bolničkih infekcija, posebno u jedinicama intenzivne nege. Već nekoliko dana nakon prijema u bolnicu može doći do promene rezidualne mikrobiote pacijenta u korist bolničkih patogena. Kolonizovani pacijenti imaju povećan rizik od razvoja infekcija i mogu ostati rezervoari multirezistentnih sojeva mesecima nakon otpusta. Stoga je važno određivanje kolonizacionog statusa pacijenata po prijemu u zdravstvenu ustanovu i periodično tokom hospitalizacije. Nadzorni brisevi (grla, nosa, aksile i rektuma) uzimaju se pri prijemu i najmanje jednom nedeljno, omogućavajući pravovremeno preduzimanje mera kontrole infekcija. Ove mere omogućavaju ranu identifikaciju potencijalnih nosilaca rezistentnih sojeva i primenu adekvatnih preventivnih strategija. Novine u lečenju infekcija izazvanih multirezistentnim patogenima najčešće podrazumevaju primenu novih terapijskih pristupa uključujući ponovnu upotrebu starijih antibiotika i razvoj novih antimikrobnih agenasa, uključujući nove kombinacije beta-laktama i inhibitora beta-laktamaza. Unapređenje nadzornih sistema, stroža kontrola infekcija i implementacija novih terapijskih strategija neophodni su za smanjenje učestalosti i posledica infekcija izazvanih ESKAPE patogenima. Multidisciplinarna saradnja, istraživanje novih terapijskih opcija i globalni pristup ovom problemu ključni su za dugoročnu kontrolu širenja multirezistentnih bakterija.

Ključne reči: ESKAPE patogeni, multirezistentne bakterije, kolonizacija

Multidrug-resistant bacteria/ESKAPE – from patient colonization to infection causation

Anika Trudić^{1,2}

¹ Institute for Pulmonary Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia

² Faculty of Medicine, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

ESKAPE pathogens represent a group of bacteria responsible for the majority of hospital-acquired infections, characterized by their ability to evade the effects of antibacterial agents. These bacteria harbor numerous resistance genes, significantly limiting therapeutic options and contributing to increased morbidity and mortality. From a resistance perspective, the most critical are vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, third-generation cephalosporin-resistant *Klebsiella pneumonia* and carbapenem-resistant, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Monitoring the emergence and transmission of these multidrug-resistant bacteria is critical for infection control, particularly in intensive care units. Within days of hospital admission, the patient's residual flora may shift in favor of nosocomial pathogens. Colonized patients have a higher risk of developing infections and can remain reservoirs of multidrug-resistant strains for months after discharge. Therefore, determining the colonization status of patients upon admission and periodically during hospitalization is essential. Surveillance swabs (throat, nasal, axillary, and rectal) should be taken upon admission and at least weekly, allowing timely implementation of infection control measures. These measures facilitate early identification of potential carriers of resistant strains and the application of appropriate preventive strategies. Advancements in treating infections caused by multidrug-resistant pathogens include the reintroduction of older antibiotics and the development of new antimicrobial agents, such as beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. Strengthening surveillance, improving infection control, and implementing novel therapeutic strategies are vital for reducing the impact of ESKAPE pathogens. Interdisciplinary collaboration and a global approach are necessary for the long-term containment of multidrug-resistant bacteria.

Keywords: ESKAPE pathogens, multidrug-resistant bacteria, colonization

Karbapenem rezistentni izolati *Klebsiella pneumoniae* u Srbiji

Miloš Jovičević¹, Zoran Todorović^{2,3}, Ina Gajić¹

¹ Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

² Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

³ Kliničko bolnički centar "Bežanijska kosa", Beograd, Srbija

ORCID: 0009-0002-4863-5411

Nedavno su nove kombinacije beta-laktama sa inhibitorima beta-laktamaza postali jedna od poslednjih terapijskih opcija za lečenje infekcija izazvanih karbapenem rezistentnom *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). U studiju je bio uključen ukupno 161 izolat *K. pneumoniae* iz osam bolnica u Srbiji u 2022. godini. Svim CRKP izolatima je testirana osetljivost na ceftazidim sa avibaktamom, imipenem sa relebaktamom i meropenem sa vaborbaktamom korišćenjem gradijent testa. Osetljivost na druge antibiotike je testirana disk difuzionom metodom, osim za kolistin gde je korišćena metoda mikrobujon dilucije. Geni koji kodiraju karbapenemaze su detektovani korišćenjem multiplex PCR-a, dok je tip sekvence određen korišćenjem MLST-a. Učestalost rezistencije na kombinacije kod sojeva u ovom istraživanju su iznosile: ceftazidim sa avibaktamom (50%), imipenem sa relebaktamom (58,5%), meropenem sa vaborbaktamom (58,5%). Rezistencija na kolistin je bila prisutna u 54,9% CRKP izolata. Ukupna rezistencija na druge antibiotike je takođe bila visoka: ampicilin sa sulbaktamom (98,8%), aztreonam (97,6%), aminoglikozidi (84,1%), fluorohinolone (100%), trimetoprim sa sulfametoksazolom (87,8%). Među kolistin-rezistentnim CRKP, rezistencija na ceftazidim sa avibaktamom je bila 33,3%, imipenem sa relebaktamom 60%, a na meropenem sa vaborbaktamom je bila 57,7%. Najčešća karbapenemaza u CRKP izolatima je bila NDM-1 pronađena u 47,6% izolata, dok je OXA-48 primećena kod 46,3% izolata. Dva CRKP izolata su imala i NDM-1 i OXA-48. KPC-2 je detektovan kod 6% CRKP izolata. MLST je pokazao da je najrasprostranjeniji tip sekvence CRKP izolata bio ST147 (32,9%), zatim ST101 (21,9%), ST437 (21,9%), ST11 (12,2%), ST258 (3,6%), ST307 (2,4%), ST395 (2,4%), ST39 (1,2%). Dva najčešća CRKP klona detektovana su bila ST147/NDM-1 (34,1%) i ST101/OXA-48 (19,5%).

Ključne reči: *Klebsiella pneumoniae*, rezistencija na karbapeneme, ST147/NDM-1

Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Serbia

Miloš Jovičević¹, Zoran Todorović^{2,3}, Ina Gajić¹

¹ Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

² Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

³ University Clinical Hospital Center "Bežanijska kosa", Belgrade, Serbia

Recently, new combinations of beta-lactams with beta-lactamase inhibitors have become one of the last therapeutic options for treating infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). This study included a total of 161 *K. pneumoniae* isolates collected from 8 hospitals in Serbia during 2022. All CRKP isolates were tested for susceptibility to ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, and meropenem-vaborbactam using gradient diffusion testing. Susceptibility to other antibiotics was tested using the disk diffusion method, except for colistin, which was assessed using the broth microdilution method. Carbapenemase genes were detected using multiplex PCR, and sequence typing was performed using MLST. Resistance rates to the antibiotic combinations in the studied strains were as follows: ceftazidime-avibactam (50%), imipenem-relebactam (58.5%), and meropenem-vaborbactam (58.5%). Resistance to colistin was present in 54.9% of CRKP isolates. Overall resistance to other antibiotics was also high: ampicillin-sulbactam (98.8%), aztreonam (97.6%), aminoglycosides (84.1%), fluoroquinolones (100%), and trimethoprim-sulfamethoxazole (87.8%). Among colistin-resistant CRKP, resistance to ceftazidime-avibactam was 33.3%, to imipenem-relebactam 60%, and to meropenem-vaborbactam 57.7%. The most common carbapenemase found in CRKP isolates was NDM-1, detected in 47.6% of isolates, followed by OXA-48 in 46.3%. Two CRKP isolates harbored both NDM-1 and OXA-48. KPC-2 was identified in 6% of CRKP isolates. MLST analysis showed that the most prevalent sequence type among CRKP isolates was ST147 (32.9%), followed by ST101 (21.9%), ST437 (21.9%), ST11 (12.2%), ST258 (3.6%), ST307 (2.4%), ST395 (2.4%), and ST39 (1.2%). The two most common CRKP clones detected were ST147/NDM-1 (34.1%) and ST101/OXA-48 (19.5%).

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem resistance, ST147/NDM-1

Uticaj potrošnje antibiotika na rezistenciju bakterija *Klebsiella pneumoniae* i *E. coli*

Milena Branković¹

¹ Mikrobiološka laboratorija, Opšta bolnica Užice, Srbija

ORCID: 0009-0007-0132-6976

Klebsiella pneumoniae i *Escherichia coli* su među najčešćim uzročnicima bolničkih infekcija, a njihova rezistencija na više klasa antibiotika predstavlja veliki izazov u kliničkim uslovima. Ciljevi ove studije su: 1) ispitati profile rezistencije svih primoizolata *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* na antibiotike u periodu od 2019. do 2022. godine, koji su izolovani od pacijenata u Opštoj bolnici (OB) Užice; 2) ispitati potrošnju antibiotika u OB Užice u istom vremenskom periodu i 3) utvrditi kako je promena u potrošnji antibiotika uticala na izmenu profila rezistencije *K. pneumoniae* i *E. coli*. Izračunata je ukupna i pojedinačna godišnja potrošnja antibiotika i izražena u definisanim dnevnim dozama na 100 bolničkih dana (DDD/100BD). Statistički značajno veća učestalost rezistencije *E. coli* na cefalosporine, piperacilin sa tazobaktamom i fluorohinolone registrovana je u 2022. godine u odnosu na pre-kovid period tj. 2019. godinu, ($p < 0,05$). Nađeno je i značajno povećanje učestalosti rezistencije *K. pneumoniae* na sve ispitivane antibiotike na nivou $p < 0,001$, što je dovelo do povećanja udela MDR (multidrug-resistant) fenotipova *K. pneumoniae* na 82,93%. Ukupna potrošnja antibiotika se u toku pandemije COVID-19 udvostručila (2020. 106,98 DDD/100BD i 2021. 111,84 DDD/100BD) u odnosu na 2019. godinu. Najviše se povećala potrošnja meropenema, ceftriaksona i amikacina. Povećanje potrošnje antibiotika pratilo je povećanje rezistencije *K. pneumoniae* na te antibiotike, što se ne može reći i za *E. coli*. Ističe se značaj nadzora nad bolničkim infekcijama, upravljanja antibioticima i kontrole antimikrobne rezistencije, koje treba dalje unapređivati kako bi se sprečila dalja selekcija i širenje rezistentnih fenotipova *E. coli*, a posebno MDR fenotipova *K. pneumoniae*.

Ključne reči: rezistencija, potrošnja antibiotika, *Klebsiella pneumoniae*

Impact of Antibiotic Consumption on the Resistance of *Klebsiella pneumoniae* and *E. coli*

Milena Branković¹

¹ Microbiology Laboratory, General Hospital Užice, Serbia

Klebsiella pneumoniae and *Escherichia coli* are among the most common causes of hospital infections, and their resistance to antibiotics represents a major challenge in clinical settings. The objectives of this study were to: (1) analyze the antibiotic resistance profiles of all isolates of *K. pneumoniae* and *E. coli* obtained from patients at the General Hospital Užice between 2019 and 2022, (2) examine antibiotic consumption trends at the hospital during the same period, and (3) determine the impact of changes in antibiotic consumption on the resistance profiles of the above mentioned bacteria. The total and individual annual antibiotic consumption was calculated and expressed in Defined Daily Doses per 100 bed-days. A statistically significant increase ($p < 0.05$) in *E. coli* resistance to cephalosporins, piperacillin/tazobactam, and fluoroquinolones was observed in 2022 compared to the pre-COVID year of 2019. Moreover, *K. pneumoniae* showed a substantial rise in resistance to all tested antibiotics ($p < 0.001$), leading to an increase in the proportion of multidrug-resistant (MDR) *K. pneumoniae* phenotypes, reaching 82.93%. During the COVID-19 pandemic, total antibiotic consumption at the hospital doubled compared to 2019. The most significant increase was noted in the use of meropenem, ceftriaxone and amikacin. A correlation was observed between the increased consumption of these antibiotics and the rise in *K. pneumoniae* resistance; however, this pattern was less evident for *E. coli*. These findings emphasize the importance of surveillance of hospital infections, antimicrobial stewardship, and controlling antimicrobial resistance to prevent the selection and spread of both resistant *E. coli* and MDR *K. pneumoniae* phenotypes.

Keywords: resistance, antibiotic consumption, *Klebsiella pneumoniae*

Fenotipske i genotipske karakteristike *Acinetobacter baumannii* u Srbiji

Bojana Luković¹

¹Akademija strukovnih studija Beograd, Odsek Visoka zdravstvena škola, Beograd, Srbija

ORCID: 0000-0003-2830-2572

Poslednjih decenija dolazi do dramatičnog porasta rezistencije *Acinetobacter baumannii* na karbapeneme i klonskog širenja karbapenem rezistentnih *A. baumannii* (CRAB) sojeva u bolnicama širom sveta. Prevalencija CRAB izolata, molekularna epidemiologija i klonska povezanost ispitana je analizom kliničkih uzoraka pacijenata hospitalizovanih širom Srbije tokom 2018. godine. Kriterijum za uključivanje sojeva u studiju bila je izolacija nerepetitivnih bakterija *A. calcoaceticus* – *baumannii* (Acb) kompleksa iz kliničkih uzoraka inficiranih pacijenata. *A. baumannii* je identifikovan detekcijom *bla*_{OXA-51} gena. Ispitivanje osetljivosti na antibiotike izvršeno je disk difuzionom i bujon mikrodilucionom metodom. CRAB izolati su testirani na prisustvo gena koji kodiraju stečene karbapenemaze (*bla*_{OXA-24}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-143}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{GIM}, *bla*_{SPM}, *bla*_{SIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{GES} i *bla*_{KPC}) PCR metodom i Sangerovim sekvenciranjem. Klonska povezanost kliničkih izolata ispitana je PFGE, MLST i WGS metodom. Od testiranih 280 sojeva Acb kompleksa njih 237 identifikovano je kao *A. baumannii*. Prevalencija CRAB izolata iznosila je 93,7%. Iako su izolati pokazali visoku osetljivost na kolistin (95,7%) i tigeciklin (75,1%), deset sojeva je bilo panrezistentno. Detektovani su sledeći geni koji kodiraju stečene karbapenemaze: *bla*_{OXA-24} (44,2%), *bla*_{OXA-23} (34,5%) i *bla*_{NDM-1} (3,2%). PFGE je definisao šest različitih klastera. MLST analizom CRAB izolatima su dodeljena tri tipa sekvence: ST2, ST492 i ST636. WGS je ukazao na visok stepen genetičke srodnosti testiranih sojeva (≥99%). Ova studija svedoči o visokoj prevalenciji rezistencije *A. baumannii* na karbapeneme. Rezultat je prisustva *bla*_{OXA-72}, *bla*_{OXA-23} i *bla*_{NDM-1} gena među CRAB izolatima i njihove klonske propagacije u bolnicama širom Srbije.

Ključne reči: *Acinetobacter baumannii*, CRAB, karbapenemaze

Phenotypic and genotypic characteristics of *Acinetobacter baumannii* in Serbia

Bojana Lukovic¹

¹Academy of Applied Studies, College of Health Sciences, Belgrade, Serbia

In recent decades, *Acinetobacter baumannii* resistance to carbapenems and the clonal spread of carbapenem-resistant strains (CRAB) in hospitals worldwide have dramatically increased. The prevalence, molecular epidemiology, and clonal relatedness of CRAB isolates were studied using clinical samples from patients hospitalized in Serbia in 2018. The inclusion criterion for the study was the isolation of non-repetitive *A. calcoaceticus* - *baumannii* (Acb) complex from clinical samples of infected patients. *A. baumannii* was identified by detecting the *bla*_{OXA-51} gene. Antibiotic susceptibility was tested by disk diffusion and broth microdilution. CRAB isolates were tested for the presence of genes encoding acquired carbapenemases (*bla*_{OXA-24}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-143}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{GIM}, *bla*_{SPM}, *bla*_{SIM}, *bla*_{NDM}, *bla*_{GES} and *bla*_{KPC}) using PCR and Sanger sequencing. Clonal relatedness of clinical isolates was examined using PFGE, MLST, and WGS methods. Out of the 280 Acb complex strains tested, 237 were identified as *A. baumannii*. The prevalence of CRAB isolates was 93.7%. Although the isolates showed high sensitivity to colistin (95.7%) and tigecycline (75.1%), ten strains were pan-resistant. The following genes encoding acquired carbapenemases were detected: *bla*_{OXA-24} (44.2%), *bla*_{OXA-23} (34.5%), and *bla*_{NDM-1} (3.2%). PFGE defined six different clusters. MLST analysis assigned three sequence types to CRAB isolates: ST2, ST492, and ST636. WGS indicated a high degree of genetic relatedness among the tested strains (≥99%). This study highlights the high carbapenem resistance of *A. baumannii*. The results indicate the presence of *bla*_{OXA-72}, *bla*_{OXA-23} and *bla*_{NDM-1} genes among CRAB isolates and their clonal propagation in hospitals across Serbia.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, CRAB, carbapenemases

Teške infekcije kroz prizmu kliničara: od prevencije do lečenja

Aleksandra Barać¹

¹*Klinička za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija*

ORCID: 0000-0002-0132-2277

Teške infekcije, uključujući sepsu, invazivne gljivične infekcije, bakterijemije, bolničke pneumonije i infektivni endokarditisi, predstavljaju kliničke entitete sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta. Efikasno upravljanje ovim stanjima zahteva integraciju patofiziološkog razumevanja bolesti, rane i tačne etiološke dijagnostike, kao i pravovremene primene empirijske i ciljane antimikrobne terapije u skladu sa farmakokinetičkim i farmakodinamskim principima. Antimikrobna rezistencija dodatno komplikuje terapijski izbor, što nameće potrebu za individualizacijom lečenja, optimizacijom doziranja, kao i evaluacijom terapijskog odgovora kroz kliničke, laboratorijske i mikrobiološke parametre. Prevencija ovih infekcija obuhvata striktno sprovođenje protokola kontrole infekcija, antimikrobnu strategiju i imunizaciju rizičnih grupa. Klinički pristup zasnovan na dokazima, podržan savremenim dijagnostičkim metodama, omogućava donošenje brzih i preciznih odluka, posebno u kompleksnim stanjima i kod imunokompromitovanih bolesnika.

Ključne reči: invazivne infekcije, antimikrobna rezistencija, individualizovana terapija

Severe infections from the clinician's perspective: from prevention to treatment

Aleksandra Barac¹

¹*Clinic for Infectious and Tropical Diseases, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia*

Severe infections, including sepsis, invasive fungal infections, bacteremia, healthcare-associated pneumonia, and infective endocarditis, represent clinical syndromes with high morbidity and mortality rates. Effective management of these conditions requires the integration of pathophysiological understanding, early and accurate etiological diagnosis, and prompt initiation of empirical and targeted antimicrobial therapy guided by pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. Antimicrobial resistance further complicates therapeutic decisions, emphasizing the need for individualized treatment strategies, dose optimization, and monitoring of therapeutic response through clinical, laboratory, and microbiological parameters. Prevention strategies include strict implementation of infection control protocols, antimicrobial stewardship programs, and vaccination of high-risk populations. Evidence-based clinical approaches, supported by modern diagnostic techniques, enable timely and precise decision-making, particularly in complex cases and immunocompromised patients.

Keywords: invasive infections, antimicrobial resistance, individualized therapy

Nove generacije pertusis vakcina - korak bliže boljoj zaštiti

Darija Kisić¹, Rajna Minić¹

¹ Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, Beograd, Srbija

Darija Kisić - ORCID: 0000-0001-6440-0642

Rajna Minić - ORCID: 0000-0003-2941-9246

Pertusis je respiratorna bolest koja se može sprečiti vakcinacijom, a izaziva je *Bordetella pertussis*, prisutna u ustima, nosu i grlu zaražene osobe. Kako su ljudi jedini rezervoar ove bakterije, potpuna vakcinacija protiv pertusisa i visoka stopa imunizacije od izuzetnog su značaja, naročito imajući u vidu da su odojčad mlađa od godinu dana najugroženija od teških oblika bolesti i smrtnog ishoda. Vakcinacija celim ćelijama (engl. WCV – whole-cell vaccine) sadrži neaktivne bakterije, dok acelularna vakcina (engl. ACV – acellular pertussis vaccine) sadrži proteinske komponente *Bordetella pertussis*, kao što su inaktivisani pertusis toksin, filamentni hemaglutinin, pertaktin i fimbrije. Acelularna vakcina razvijena je kao odgovor na izveštaje o neželjenim reakcijama koje su se javljale nakon primene vakcine sa celim ćelijama u određenim zemljama. Uvođenje acelarne vakcine tokom 90-ih godina prošlog veka dovelo je do postepenog porasta broja slučajeva pertusisa. WCV vakcina izaziva snažniji imunološki odgovor, sličniji prirodnoj infekciji, i pruža dugotrajniju zaštitu. U zemljama koje koriste ACV preporučuje se pojačan nadzor, kao i uključivanje dodatnih doza (buster doza). Posebna pažnja se posvećuje vakcinaciji trudnica u cilju zaštite novorođenčadi. Vakcine koje sadrže rekombinantni, genetski detoksifikovani pertusis toksin nedavno su registrovane, a njihova prednost je što omogućavaju manju količinu antigena po dozi za postizanje zaštite. Ipak, postoji potreba za razvojem nove generacije pertusis vakcina koje bi zadržale prednosti vakcina sa celim ćelijama – kao što su indukcija adekvatnijeg imunološkog odgovora i dugotrajna zaštita – o čemu će ovde biti reči.

Ključne reči: *Bordetella pertussis*, vakcina

Next-Generation Pertussis Vaccines

Darija Kisić¹, Rajna Minić¹

¹ *Institute of Virology, Vaccines and Sera „Torlak“, Belgrade, Serbia*

Pertussis is a vaccine-preventable, respiratory disease caused by *Bordetella pertussis*, present in the mouth, nose, and throat of an infected person. As humans are the sole reservoir, complete vaccination against pertussis and high vaccination coverage is of utmost importance, especially as infants aged <1 year are at greatest risk of serious disease and death. Whole-cell pertussis vaccine (WCV) contains nonviable bacteria and acellular pertussis vaccine (ACV) - contains protein components from *B. pertussis* such as inactivated pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, pertactin, and fimbriae. The acellular vaccine was developed in response to reports of adverse reactions upon administering the whole-cell vaccine in certain countries. The introduction of acellular vaccine in the 90s has led to a lower level gradual increase of the number of pertussis cases. The WCV vaccine stimulates a strong immune response more similar to infection and protection which is more durable. For countries that have adopted ACV increased monitoring is advised as well as the inclusion of booster doses. Special focus is given on the vaccination of pregnant women to protect the newborns. Recombinant, genetically detoxified pertussis toxin containing vaccines have been recently registered the benefit being that this reduces the amount of antigen needed per dose to confer protection. Nevertheless, a need exists for the development of a new generation of pertussis vaccines, which will have the benefits of whole cell vaccine, such as the induction of more adequate immune response and durability of protection, which will be discussed here.

Keywords: *Bordetella pertussis*, vaccines

Vakcine na bazi iRNK tehnologije - izazovi u proizvodnom procesu

Ivana Lukić¹, Rajna Minić¹, Luka Dragačević¹, Veljko Blagojević¹, Marina Stamenković², Katarina Petković¹, Katarina Rđaojević¹, Milan Kojić¹, Marko Panić¹

¹ *Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, Beograd, Srbija*

² *Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

Ivana Lukić – ORCID: 0000-0002-6330-471X

Pandemija COVID-19 je poslužila kao katalizator za ubrzani razvoj i primenu iRNK vakcina, ističući njihovu ključnu ulogu u suzbijanju infektivnih bolesti. Brzina razvoja iRNK vakcina, uz istovremeno ispunjavanje strogih bezbednosnih standarda, potvrdila je superiornost ove tehnologije u odgovoru na globalne zdravstvene izazove. U cilju postizanja optimalne efikasnosti, stabilnosti i bezbednosti, primenjuju se napredne tehnike, uključujući upotrebu modifikovanog uridina i/ili samo-replikujuće iRNK, čime se obezbeđuje adekvatan i dugotrajan imunski odgovor, uz usklađenost sa regulatornim i kliničkim zahtevima. Takođe, jedna od ključnih prednosti ove vakcinalne platforme je brzina i fleksibilnost proizvodnje u odnosu na tradicionalne vakcine, pri čemu standardizovani procesi i modularna priroda omogućavaju jednostavnu adaptaciju na nove varijante patogena, bez potrebe za značajnim izmenama proizvodnog postupka. Proizvodni postupak počinje dizajniranjem i proizvodnjom plazmidne DNK, koja se nakon prečišćavanja linearizuje, a zatim koristi kao matrica za sintezu iRNK molekula u reakciji in vitro transkripcije. Sintetisana iRNK mora proći kroz nekoliko faza prečišćavanja kako bi se eliminisali kontaminanti poput DNK, proteina i dr. Sledeći i najznačajni korak za stabilnost je enkapsulaciju iRNK, najčešće pomoću lipidnih nano-čestica (LNP) ili polimernih nano-čestica, čime se omogućava efikasna dostava do ciljnih ćelija. Svi koraci proizvodnje su u skladu sa regulatornim standardima i praćeni strogim testovima kontrole kvaliteta, kako bi se osigurala bezbednost, efikasnost i konzistentnost vakcine. Trenutno su u kliničkim ispitivanjima iRNK vakcine protiv različitih virusnih i bakterijskih infekcija. Osim toga, iRNK tehnologija pokazuje veliki potencijal za personalizovanu terapiju, uključujući lečenje retkih genetskih i autoimunih bolesti, kao i razvoj individualizovanih onkoloških terapija.

Ključne reči: iRNK vakcine, proizvodnja

Zahvalnica: Podrška Fonda za nauku u okviru projekta #11132, „Uloga makroautofagije u dostavi i adjuvantnom dejstvu iRNK u lipidnim nanočesticama – REDIRECT“

mRNA-Based Vaccines – Challenges in the Manufacturing Process

Ivana Lukić¹, Rajna Minić¹, Luka Dragačević¹, Veljko Blagojević¹, Marina Stamenković², Katarina Petković¹, Katarina Radojević¹, Milan Kojić¹, Marko Panić¹

¹ *Institute of Virology, Vaccines and Sera “Torlak” Belgrade, Serbia*

² *Faculty of Medicine – University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

The rapid development of mRNA vaccines, while simultaneously meeting safety standards, has confirmed the superiority of this technology in responding to global health challenges, especially during the COVID-19 pandemic. To achieve optimal efficacy, stability, and safety of mRNA vaccines, advanced techniques such as the use of modified uridine and/or self-amplifying mRNA are employed, ensuring a robust and durable immune response while maintaining compliance with regulatory and clinical requirements. Additionally, one of the key advantages of mRNA vaccine platform is the speed and flexibility of production compared to traditional vaccines. Standardized processes and the modular nature of mRNA technology allow for easy adaptation to new pathogen variants without significant modifications to the manufacturing process. The production process begins with the design and synthesis of plasmid DNA, which is linearized and then used as a template for synthesizing mRNA molecules via in vitro transcription. The synthesized mRNA undergoes multiple purification steps to remove contaminants such as residual DNA, proteins, and other impurities. The next and most crucial step for stability is mRNA encapsulation, typically using lipid nanoparticles (LNPs) or polymeric nanoparticles, enabling efficient delivery to target cells. All manufacturing steps comply with regulatory standards and are accompanied by rigorous quality control testing to ensure the safety, efficacy, and consistency of the vaccine. Currently, mRNA vaccines are undergoing clinical trials for various viral and bacterial infections. Furthermore, mRNA technology holds great potential for personalized therapies, including the treatment of rare genetic and autoimmune diseases, as well as the development of individualized cancer therapies.

Keywords: mRNA vaccines, manufacturing

Acknowledgment: Research conducted with the support of the Science Fund within project #11132, "Role of Macroautophagy in Lipid Nanoparticle mRNA Delivery and Adjuvanticity" – REDIRECT

HPV i značaj HPV imunizacije na javno zdravlje - izazovi implementacije vakcine

Maja Ćupić¹

¹*Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet Beograd, Srbija*

ORCID: 0000-0003-4482-9251

Humani papiloma virusi (HPV) uzrokuju ~5% karcinoma, ali najvažniji među njima je karcinom grlića materice. Preko 95% karcinoma grlića materice udruženo je sa progresijom neotkrivene perzistentne cervikalne infekcije, uzrokovane prisustvom visoko onkogenih tipova HPV (HR-HPV). Nedavni podaci su pokazali značajan globalni morbiditet i mortalitet sa više od 600 000 novih slučajeva i približno 350 000 smrtnih slučajeva godišnje od cervikalnog karcinoma. Nažalost, više od 85% slučajeva cervikalnog karcinoma širom sveta i smrti se dešavaju u zemljama u razvoju, zbog nedostatka sprovođenja programa HPV skrininga i lečenja cervikalnog karcinoma. Rani proteini, produkti ranog seta HPV gena, igraju ulogu kako u replikaciji virusa, tako i u HR-HPV cervikalnoj karcinogenezi. L1 je glavni kapsidni protein koji se može samostalno sakupiti u čestice slične virusu (engl. Virion like particles-VLP), čineći osnovu aktuelnih HPV vakcina, koje indukuju neutrališuća antitela specifična za HPV, u mnogo većem titru od antitela koja nastaju tokom prirodne infekcije. Imunizacija dece mlađe od 16 godina, indukuje značajno više nivoe antitela nego kod starijih od 16 godina i odraslih. Iako je profilaktička vakcinacija namenjena deci pre seksualnog kontakta, brojne kampanje promovišu značaj vakcinacije u smanjenju HPV infekcije i bolesti kod odraslih. Rodno neutralna vakcinacija će poboljšati kolektivni imunitet i sprečiti infekciju kod žena i muškaraca. Takođe, vakcinacija protiv HPV kod odraslih nakon lečenja lezija grlića materice može smanjiti rizik od HR-HPV rekurentne infekcije.

Ključne reči: HPV, vakcina, VLP

HPV and the importance of HPV immunization for public health - challenges of vaccine implementation

Maja Ćupić¹

¹ *Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia*

Human papillomavirus (HPV) is causally associated with ~5% of cancers, but the most important HPV-associated cancer is that of the cervix. Over 95% of cervical cancers are associated with progress of undetected persistent high-risk HPV (HR-HPV) cervical infection. The recent evidence showed significant global morbidity and mortality with more than 600,000 new cases and approximately 350,000 deaths per year. Unfortunately, more than 85% of worldwide cases and deaths occur in developing countries due to a lack of implementation of cervical cancer screening and treatment programs. The early proteins, products of early HPV gene sets, play a role in virus replication as well as in HR-HPV cervical carcinogenesis. L1 is the major capsid protein that could self-assemble into virus-like particles, forming the basis of the current HPV vaccines, which induce HPV-type-specific neutralizing antibodies, much higher than the titers induced during natural infection. The immunization of children <16 years gives significantly higher antibody titers than in older than 16 and adults. Although prophylactic vaccination targets children before sexual contact, there are now campaigns, which have also been shown, to be beneficial in reducing HPV infection and disease in adults. Gender-neutral vaccination will improve herd immunity and prevent infection in women as well as in men. Also, HPV vaccination of adults after treatment of cervical lesions could impact HR-HPV cervical recurrence infection.

Keywords: HPV, vaccine, VLP

Aktuelni izazovi i inovativni pristupi u imunizaciji protiv virusnih hepatitisa

Ivana Lazarevic¹

¹Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ORCID: 0000-0001-6795-1378

Novi svetski podaci pokazuju da virusni hepatitis ostaje glavni izazov javnog zdravlja u ovoj deceniji, uprkos činjenici da se infekcije nekim od virusa hepatitisa mogu sprečiti aktivnom imunizacijom. Globalni problem vezan za hepatitis B (HBV) i hepatitis C virus (HCV) predstavlja procena da 304 miliona ljudi živi sa hroničnom infekcijom, a broj smrtnih slučajeva je 1,3 miliona ljudi godišnje, odnosno 3500 smrtnih slučajeva dnevno. S druge strane, feko-oralni hepatitis E virus (HEV) retko izaziva hroničnu infekciju, ali se procenjuje da ima 20 miliona novih infekcija godišnje, 3,3 miliona simptomatskih slučajeva i približno 44 000 smrtnih slučajeva, često zbog fulminantnog hepatitisa. Generacije vakcina protiv HBV infekcije, zasnovane na površinskim proteinima hepatitisa B, razvijene su tokom vremena i imaju odlične stope zaštite. Za mali deo osoba u rizičnim grupama, koji su non-responderi na vakcinu, nedavno su odobrene efikasnije varijante vakcine, a uspeh profilaktičke vakcinacije inspirisao je istraživanje i u terapijskoj anti-HBV imunizaciji. Visoko efikasni direktno delujući antivirusni lekovi (DAA) su napravili revoluciju u lečenju hroničnog hepatitisa C. Ipak, nekoliko razloga čini neophodnim razvoj preventivne vakcine: epidemija HCV se i dalje razvija, skrining hroničnih nosilaca je složen, a većina zaraženih osoba se ne identifikuje, troškovi lečenja ostaju visoki, a ponovne infekcije osoba u riziku su česte. Nažalost, izazovi u razvoju efikasnih HCV vakcina još uvek nisu prevaziđeni. Mnogi naporu su doveli do razvoja efikasne HEV vakcine, ali će za smanjenje globalnog širenja infekcije biti ključno proširenje obuhvata vakcinacije.

Ključne reči: virusni hepatitis; vakcinacija; inovativni pristupi

Current challenges and innovative approaches in immunization against viral hepatitis

Ivana Lazarevic¹

¹*Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, University of Belgrade*

New world data show that viral hepatitis is a major public health challenge of this decade, even though some hepatitis viruses are preventable through vaccination. The global burden of hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV) is estimated to be 304 million people who are living with chronic infection and an estimated death toll is 1.3 million people per year, 3500 deaths per day. On the other hand, a fecal-oral transmitted hepatitis E virus (HEV) rarely causes a chronic infection but has an estimated 20 million new infections annually, 3.3 million symptomatic cases and approximately 44000 deaths, often due to fulminant hepatitis. Generations of vaccines against HBV infection, based on hepatitis B surface proteins, were developed over time and have excellent protection rates. For a small proportion of non-responders in high-risk groups, more efficient vaccine variations were approved recently and the success of prophylactic vaccination inspired research in therapeutic anti-HBV immunization as well. Highly effective direct-acting antivirals (DAAs) have revolutionized the treatment of chronic hepatitis C. However, several reasons make the development of a preventive vaccine necessary: HCV epidemic is still growing, screening of chronic carriers is complex, and most infected individuals are not identified, treatment costs remain high, and re-infections of persons at risk are common. However, challenges to developing efficient HCV vaccines are still not overcome. Many efforts have led to the successful development of the HEV vaccine but expanding the coverage of HEV vaccination will be crucial in reducing the burden of infection.

Keywords: viral hepatitis; vaccination; innovative approaches

Najnoviji podaci MMR seroprevalencije kod nas: neophodnost razmatranja novih strategija imunizacije ili demonstracija problema koji smo već naslućivali?

Ana Banko¹

¹ *Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija*

ORCID: 0000-0002-6829-096X

Uprkos dostupnosti bezbednih i efikasnih vakcina, morbili, zauške i rubela (MMR) i dalje predstavljaju opasnost po javno zdravlje. U Srbiji nedostaje nacionalni registar vakcinacije ali i podaci seroprevalencije MMR. Dodatno, beleži se značajan pad obuhvata MMR vakcinacijom. Naša studija preseka imala je za cilj da pruži podatke o seroprevalenci MMR i da identifikuje nedostatke imuniteta budućih zdravstvenih radnika (ZR) u Srbiji. Uključeno je 1296 studenata sa fakulteta medicinskih nauka tri najveća nacionalna univerziteta. Svaki učesnik je popunio upitnik i dao uzorak krvi za serološke analize IgG protiv morbila, zauški i rubele koristeći komercijalne ELISA testove (Euroimmun, Lubeck, Germany). Hi-kvadrat test je korišćen za testiranje razlike u distribuciji učestalosti kategoričkih podataka, dok su prediktori procenjeni logističkom regresijom. Seropozitivnost IgG antitela protiv morbila, zauški i rubele u ispitivanoj populaciji bila je 63%, 60%, odnosno 92%. Seronegativnost IgG antitela na zauške se povećala od najmlađe do najstarije starosne grupe, sa 18% na 35% ($p=0,027$). Seropozitivnosti na morbile i zauške bila je značajno veća kod vakcinisanih nego kod nevakcinisanih ispitanika ($p=0,025$ i $p=0,017$, respektivno). Prediktori seronegativnosti IgG antitela na morbile i zauške su bile starosne grupe preko 24 godine, mesto rođenja koje nije Beograd, i nevakcinalni status prijavljen anketom. Dobijeni rezultati su identifikovali čak četvrtinu seronegativne populacije za morbile i zauške među mladim ZR. S obzirom da se morbili mogu koristiti kao pokazatelj kapaciteta zdravstvenog sistema u implementaciji vakcinacije, postoji hitna potreba da se revidiraju strategije imunizacije kako bi se predvidele i sprečile potencijalne epidemije u budućnosti.

Ključne reči: MMR, seroprevalencija, vakcina

The latest MMR seroprevalence data in our country: Should we consider new immunization strategies or is this a demonstration of a problem we already suspected?

Ana Banko¹

¹*Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia*

Despite the availability of safe and effective vaccines, measles, mumps, and rubella (MMR) are still of major public health concern. In Serbia, there is no national vaccination registry with unknown MMR seroprevalence. Moreover, there is a significant decline in MMR vaccination coverage. Our cross-sectional study aimed to provide the MMR seroprevalence data and to identify immunity gaps in Serbian young healthcare professionals (HCPs). It enrolled 1296 students attending faculties of medical sciences from the three largest national universities. Each participant filled in a semi-structured questionnaire and provided a blood sample for serology analysis of anti-measles, anti-mumps and anti-rubella IgG using commercial ELISAs. Chi-squared test was used for testing the difference in frequency distribution, while predictors were assessed with logistic regression. The seropositivity of anti-measles, anti-mumps, and anti-rubella IgG antibodies in the tested population was 63%, 60%, and 92%, respectively. Seronegativity of mumps IgG antibodies increased from the youngest to the oldest age group, from 18% to 35% ($p=0.027$). Measles and mumps seropositivities were significantly higher in vaccinated than in non-vaccinated respondents ($p=0.025$ and $p=0.017$, respectively). Predictors of seronegativity of measles and mumps IgG antibodies were age groups over 24 years, region of birth other than Belgrade, and self-reported non-vaccination status. These results showed even a quarter of the measles and mumps seronegative population among young HCPs. Since measles could be used as a tracer for the health system's ability to deliver vaccines, there is an urgent need to revise vaccination strategies to predict and prevent potential outbreaks in the future.

Keywords: MMR, seroprevalence, vaccine

Inovacije u razvoju RSV vakcine: Od istraživanja do implementacije

Danijela Miljanovic¹

¹*Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*

Orcid: 0000-0001-9446-8701

Respiratorni sincicijalni virus (RSV) izaziva infekcije respiratornog trakta (RT) koje su uglavnom blage. Međutim, kod dece mlađe od 6 meseci, starijih preko 65 godine kao i imunosuprimiranih RSV infekcija može izazvati teška i životno-ugrožavajuća oboljena RT. Prva formalinom inaktivisana RSV vakcine napravljena 1967. godine pokazala se kao izuzetno neuspešna. Zbog ovog neuspeha došlo je do zastoja u daljem razvoju RSV vakcine. Tokom devedesetih godina prošlog veka, pažnja naučnika se okrenula ka pasivnoj zaštiti protiv teških RSV bolesti davanjem imunoglobulina. I to je dovelo do razvoja humanih monoklonskih antitela za prevenciju RSV infekcije kod visoko rizične dece koja se i danas koriste. U poslednjih nekoliko godina došlo je do veoma značajnog napretka na polju razvoja RSV vakcine. Danas su dostupne dve subjedinične (*GSK's Arexvy* i *Pfizer's Abrysvo*) i jedna iRNK (*Moderna's mRESVIA*) RSV vakcine. Subjedinične proteinske vakcine sadrže prefuzioni F protein koji je relativno konzerviran među različitim sojevima RSV, dok iRNK vakcina sadrži sekvencu za sintezu prefuzionog F glikoproteina. F glikoprotein se nalazi na površini virusa i neophodan je za ulazak virusa u ciljnu ćeliju. Prefuzijska konformacija F proteina je target na koji se stvaraju moćna neutrališuća antitela i visoko je konzervirana u oba RSV-A i RSV-B podtipa. RSV vakcine su odobrene za prevenciju RSV oboljnje kod starijih od 60 godina. *Abrysvo* je jedina RSV vakcina indikovana i kod trudnica kako bi novorođene bebe putem pasivne imunizacije bile zaštićene od teških formi RSV infekcije. Razvoju uspešne RSV vakcine proizilazi iz istorijskih lekcija i partnerstva imunologije i virusologije na istraživačkom polju.

Ključne reči: RSV, F protein, vakcina

Innovations in the development of the RSV vaccine: From research to implementation

Danijela Miljanovic¹

1 Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia

Respiratory syncytial virus (RSV) causes respiratory tract infections (RTIs) that are generally mild. However, in children younger than 6 months, adults over 65, and immunosuppressed individuals, RSV infection can lead to life-threatening respiratory disease. The first formalin-inactivated RSV vaccine, introduced in 1967, proved highly unsuccessful. Due to this failure, the development of the RSV vaccine was halted. In the 1990s, scientists shifted their focus to passive protection against severe RSV disease through the administration of immunoglobulins. This led to the development of human monoclonal antibodies designed to prevent RSV infection in high-risk children. In recent years, significant advances have been made in RSV vaccine development. Two subunit vaccines (*GSK's Arexvy* and *Pfizer's Abrysvo*) and one mRNA vaccine (*Moderna's mRESVIA*) are currently available. Subunit protein vaccines contain a prefusion F protein that is relatively conserved among different strains of RSV. In contrast, an mRNA vaccine includes a sequence that directs the synthesis of prefusion F glycoprotein. The F glycoprotein, found on the virus's surface, is essential for its entry into target cells. The prefusion conformation of the F protein is a target for potent neutralizing antibodies and is highly conserved in both RSV-A and RSV-B subtypes. RSV vaccines are approved for preventing RSV in people over 60. *Abrysvo* is the only RSV vaccine indicated for pregnant women to protect newborns from severe forms of RSV infection through passive immunisation. The development of a successful RSV vaccine stems from the lessons in history and the collaborations between immunology and virology in research.

Keywords: RSV, F protein, vaccine

Primena mašinskog učenja za empirijsku terapiju zasnovanu na podacima i upravljanje antimikrobnom rezistencijom – ML-ETAR

Miroslava Jordović Pavlović¹

¹ *Fakultet za mašinstvo i građevinarstvo u Kraljevu Univerziteta u Kragujevcu, Srbija*

ORCID: 0000-0003-4038-6537

Ovo predavanje predstavlja koncepte i ciljeve inovativne nacionalne istraživačke inicijative „Primena mašinskog učenja za empirijsku terapiju zasnovanu na podacima i upravljanje antimikrobnom rezistencijom – ML-ETAR“, razvijene u okviru digitalne transformacije medicine i predložene kroz poziv „Ideje“ Fonda za nauku Republike Srbije. Cilj je prikaz kako interdisciplinarna saradnja i primena veštačke inteligencije mogu unaprediti borbu sa antimikrobnom rezistencijom (AMR). AMR predstavlja globalni zdravstveni izazov, koji dovodi do povećane obolevnosti, smrtnosti i troškova lečenja usled zloupotrebe, prekomerne upotrebe i neadekvatnog prepisivanja antibiotika, kao i loših mera kontrole infekcija. Srbija se suočava sa visokom potrošnjom antibiotika i značajnom rezistencijom, naročito na antibiotike širokog spektra. Uprkos naporima za primenu programa racionalne upotrebe antibiotika, nedostatak naprednih alata za konsolidaciju podataka i analizu obrazaca rezistencije ograničava napredak. Ova istraživačka inicijativa premošćuje taj jaz integracijom naprednih metoda mašinskog učenja i nacionalnih epidemioloških podataka, uz ekspertizu mikrobiologa i farmakologa, stvarajući sveobuhvatan okvir za unapređenje empirijske antibiotske terapije i efikasno rešavanje izazova AMR-a. Projekat obuhvata prikupljanje podataka iz elektronskih zdravstvenih kartona korišćenjem specijalizovanog softverskog alata i primenu metoda klasterovanja i detekcije anomalija radi identifikacije obrazaca rezistencije na lokalnom i nacionalnom nivou. Dizajnirani alat za podršku odlučivanju pružiće kliničarima preporuke zasnovane na dokazima, integrisane u kliničke tokove, omogućavajući precizniju i racionalniju upotrebu antibiotika. Inicijativa okuplja stručnjake iz oblasti mikrobiologije, farmakologije, nauke o podacima i razvoja softvera, obezbeđujući čvrst temelj za dugoročni uticaj. Konačno, ova istraživačka inicijativa ima za cilj da pozicionira Srbiju kao regionalnog lidera u upravljanju AMR-om kroz inovacije i napredne digitalne tehnologije.

Ključne reči: Antimikrobna rezistencija, Mašinsko učenje, Empirijska terapija

Machine Learning Utilization for Data-Driven Empirical Therapy and Antimicrobial Resistance Management

Miroslava Jordović Pavlović¹

¹ *The faculty of mechanical and civil engineering in Kraljevo of the University of Kragujevac, Serbia*

This lecture introduces the concept and objectives of the innovative national research initiative “Machine Learning Utilization for Data-Driven Empirical Therapy and Antimicrobial Resistance Management – ML-ETAR,” developed within the digital transformation of medicine and proposed under the “Ideje” call of the Science Fund of the Republic of Serbia. The goal is to demonstrate how interdisciplinary collaboration and artificial intelligence can advance the response to antimicrobial resistance (AMR). AMR is a global health challenge, increasing morbidity, mortality, and healthcare costs due to antibiotic misuse, overuse, and poor infection control practices. Serbia faces high antibiotic consumption and significant resistance, particularly to broad-spectrum antibiotics. Despite efforts to implement stewardship programs, the lack of advanced tools for data consolidation and resistance analysis hinders progress. This research initiative bridges that gap by integrating advanced machine learning methods and nationwide epidemiology data with the expertise of microbiologists and pharmacologists, creating a comprehensive framework to improve empirical antibiotic therapy and address AMR challenges effectively. The project involves collecting data from electronic health records using a specialized software tool and applying clustering and anomaly detection to identify resistance patterns at local and national levels. A designed decision-support tool will provide clinicians with evidence-based recommendations integrated into clinical workflows, enabling more precise and rational antibiotic use. The initiative brings together experts from microbiology, pharmacology, data science, and software development, ensuring a robust foundation for long-term impact. Ultimately, this research initiative aims to position Serbia as a regional leader in AMR management through innovation and advanced digital technologies.

Keywords: Antimicrobial Resistance, Machine Learning, Empirical Therapy

Preporučena imunizacija kao neodvojivi deo Kalendara redovne imunizacije: primer varičele i rotavirusa

Srđa Janković¹

¹ *Univerzitetska dečja klinika, Beograd, Srbija*

ORCID: 0009-0007-1826-4150

Kalendar redovne imunizacije dece odgovarajućeg uzrasta predstavlja okosnicu zaštite zaraznih bolesti predupredivih vakcinacijom. Struktura kalendara redovne imunizacije u svakoj zemlji odslikava kako globalni značaj zaraznih bolesti tako i lokalne epidemiološke, nozološke i društvene prioritete. Od pre nekoliko godina, pored zakonski obavezne imunizacije dece protiv jedanaest bolesti, redovna imunizacija u Republici Srbiji obuhvata i kategoriju preporučene imunizacije lica određenog uzrasta. Međutim, s obzirom na istorijsko nasleđe obavezne vakcinacije, vakcine koje su preporučene za svu decu i dalje se ne percipiraju kao podjednako važan sastavni deo programa prevencije zaraznih bolesti kao i zakonski obavezne vakcine, kako među roditeljima/starateljima tako i među zdravstvenim radnicima. Otud u praksi nije dovoljno zaživela svest da kategorija preporučene imunizacije podrazumeva, između ostalog, sistematsko obaveštavanje roditelja/staratelja o preporučenim vakcinama i dobrobiti koje one donose. Kao posledica toga, obuhvat dece redovno preporučenim vakcinama i dalje je vrlo nizak, a njihova primena velikim delom zavisi od inicijative ili interesovanja roditelja/staratelja. Na primeru vakcinacije protiv dva uzročnika zaraznih bolesti koja nisu obuhvaćena zakonski obaveznom, ali jesu sistemski preporučenom imunizacijom – virusa varicela-zoster i rotavirusa – nastojaćemo da prikažemo problematiku odnosa između pojmova redovne, obavezne i preporučene imunizacije, uz osvrt na aktuelnu praksu i neke sugestije o tome kako bi se ona mogla unaprediti.

Ključne reči: Kalendar redovne imunizacije, varičela, rotavirus

Recommended Immunization As an Integral Part of the General Immunization Calendar: The Example of Varicella and Rotavirus

Srdja Janković¹

¹ *University Children's Hospital, Belgrade, Serbia*

The general calendar of age-specific immunization of children is a cornerstone of protection of the population from vaccine-preventable infectious diseases. The structure of general immunization calendar in a given country reflects both the global importance of particular infectious agents and local epidemiological, nosological and social priorities. In the last few years, in addition to legally mandatory immunization of children against eleven diseases, general immunization in the Republic of Serbia includes the category of recommended immunization for certain ages. However, considering the historical heritage of mandatory vaccination, non-mandatory vaccines that are recommended for all children are still not perceived as an equally important part of the program of prevention of infectious diseases, either by parents/caregivers or healthcare workers. Therefore, in practice, there is insufficient awareness that the category of recommended immunization entails, *inter alia*, systematic notification of parents/caregivers regarding recommended vaccines and their benefits. As a consequence, coverage of children with generally recommended vaccines is still very low, and their application is largely dependent on the initiative or interest of patients/caregivers. We will use the example of vaccination against two disease-causing agents not included in mandatory immunization, but subject to systematically recommended immunization – varicella-zoster virus and rotavirus – to explore the problematic relationship between the notions of general, mandatory and recommended immunization. We will also briefly review our current practice, with some suggestions as to how it could be improved.

Keywords: General Immunization Calendar, Varicella, Rotavirus

Obuhvat obaveznom imunizacijom i kretanje vakcinama preventabilnih bolesti u Republici Srbiju u periodu od 2005. do 2024. godine

Marko Veljković¹

¹*Odeljenje za nadzor nad vakcinama preventabilnim bolestima i imunizaciju, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Beograd, Srbija*

ORCID: 0009-0009-4924-7091

Obavezna imunizacija lica određenog uzrasta u Srbiji u periodu od 2005. do 2024. godine sprovodila se protiv 11 zaraznih bolesti: tuberkuloze, difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa, morbila, mumps, rubele, hepatitisa B, oboljenja izazvanih hemofilusom influence tip b (Hib) i oboljenja izazvanih pneumokokom, od aprila 2018. godine. Za procenu trenda obuhvata obaveznom imunizacijom i kretanja stopa incidencije i mortaliteta vakcinama preventabilnih bolesti korišćeni su podaci iz godišnjih izveštaja Instituta za javno zdravlje Srbije. U posmatranom periodu joinpoint regresiona analiza pokazala je značajan pad obuhvata imunizacijom BCG i MMR vakcinom, kao i pad obuhvata vakcinacijom protiv hepatitisa B i oboljenja izazvanih Hib posle 2008 godine, dok se registruje značajan porast obuhvat primarnom vakcinacijom protiv difterije, tetanusa, pertusisa i poliomijelitisa posle 2021. godine. Poliomijelitis je eradikovao od 2000., a difterija i neonatalni tetanus eliminisani u Srbiji od 1981., odnosno 2010. godine. U posmatranom periodu registruje se smanjenje stope incidencije hepatitisa B, rubele, mumps i tetanusa. Istovremeno registruje se epidemijsko javljanje morbila 2007., 2011., 2015, 2017., 2018. i 2024. godine, kao i povećanje broja prijavljenih slučajeva pertusisa tokom 2023. i 2024. godine. Podprijavljivanje vakcinama preventabilnih bolesti i dalje je evidentno, naročito invazivne pneumokokne bolesti. U cilju sprečavanja pojave pojedinačnih slučajeva obolevanja i epidemijskog javljanja vakcinama preventabilnih bolesti i dostizanja regionalnih ciljeva, kada je u pitanju eliminacija morbila, neophodno je dostići i održati adekvatan obuhvat imunizacijom (95% i veći) i intenzivirati aktivnosti usmerene na unapređenje nadzora nad vakcinama preventabilnim bolestima.

Ključne reči: imunizacija, vakcinama preventabilne bolesti, Srbija

Mandatory immunization coverage and vaccine preventable diseases trends in the Republic of Serbia during the period 2005-2024

Marko Veljkovic¹

¹*Department for VPDs surveillance and immunization, Institute of Public Health of Serbia "Dr Milan Jovanovic Batut", Belgrade, Serbia*

Mandatory immunization of persons of certain age in Serbia over the period 2005-2024 had been conducted against 11 communicable diseases: tuberculosis, diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, measles, mumps, rubella, hepatitis B, diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and, as of April 2018, pneumococcal disease. To assess the mandatory immunization coverage trends and trends of incidence and mortality rates of vaccine-preventable diseases data from the annual reports of IPH of Serbia were used. In the period observed, the joinpoint regression analysis showed a significant decline in immunization coverage with BCG and MMR vaccines as well as in vaccination coverage against hepatitis B and diseases caused by Hib after 2008, while significant increase was observed for vaccination against diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis, after 2021. Poliomyelitis has been eradicated since 2000 and diphtheria and neonatal tetanus eliminated in Serbia since 1981 and 2010, respectively. During the period observed decrease of incidence rates for hepatitis B, rubella, mumps and tetanus was registered. At the same time measles outbreaks were registered in 2007, 2011, 2015, 2017, 2018 and 2024 as well as the resurgence of pertussis in 2023 and 2024. The underreporting of vaccine-preventable diseases is still evident, especially of invasive pneumococcal disease. In order to prevent the occurrence of sporadic cases and outbreaks of vaccine-preventable diseases and to achieve regional goals related to measles elimination, it is necessary to reach and maintain adequate immunization coverage (i.e. over 95%) and intensify activities aimed at the improvement of vaccine-preventable diseases surveillance.

Keywords: immunization, vaccine-preventable diseases, Serbia

Kakvu priču pričaju antitela: Populacioni imunitet stanovnika grada Beograda kao vodič za dalje korake

Jelena Protić¹, Marija Petrušić¹, Luka Dragačević¹, Nataša Gutić¹

¹ Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, Beograd, Srbija

Jelena Protić- ORCID: 0000-0002-8024-1204

U okviru projekta „Procena imuniteta stanovništva na vakcinama preventabilne i druge infekcije u populaciji stanovnika grada Beograda“, sprovedena je seroepidemiološka studija preseka s ciljem procene seroprevalence IgG antitela na morbili virus, mumps virus i rubela virus. Analizirani su uzorci seruma 2533 dobrovoljaca, raspoređenih u devet starosnih kategorija (1–70+ godina), primenom standardizovanih ELISA metoda. Rezultati su pokazali varijabilne nivoe seropozitivnosti u zavisnosti od vakcinalnog statusa i starosne kohorte. Ukupna seroprevalenca morbila iznosila je 74,7%, s visokim nivoima u dece (90,7%) i starijih osoba (98,4%), dok je najniža detektovana bila u grupi od 30–49 godina. Procenat seropozitivnosti na rubelu bio je 94,8%, sa ujednačenom raspodelom među svim starosnim grupama. Seroprevalenca mumpsa iznosila je 85,1%, s najnižim vrednostima kod dece uzrasta 1–5 godina (76,1%) i najvišim kod starijih ispitanika (92,6%). Rezultati ukazuju na solidan kolektivni imunitet populacije Beograda, ali i na potrebu za revakcinacijom ili dodatnim epidemiološkim merama među pojedinim grupama, posebno u kontekstu malih boginja kod odraslih srednje dobi i zaušaka kod dece. Neophodna je kontinuirana procena efikasnosti vakcinacije i sprovođenje ciljanih imunizacionih strategija kako bi se očuvao kolektivni imunitet i smanjio rizik od izbijanja epidemija. Zaključci ove studije mogu doprineti optimizaciji nacionalnih programa imunizacije i definisanju adekvatnih javnozdravstvenih preporuka.

Ključne reči: morbili, rubela, zauške, seroprevalencija, imunizacija

Zahvalnica: Projekat „Procena imuniteta stanovništva na vakcinama preventabilne i druge infekcije u populaciji stanovnika grada Beograda“ realizovan u saradnji sa Institutom „Paster“ iz Sankt Peterburga

What story do antibodies tell: Population immunity of Belgrade residents as a guide for future steps

Jelena Protić¹, Marija Petrušić¹, Luka Dragačević¹, Nataša Gutić¹

¹ Institute of Virology, Vaccines and Sera „Torlak“, Belgrade, Serbia

As part of the project *“Assessment of Population Immunity to Vaccine-Preventable and Other Infections in the Population of Belgrade”*, a cross-sectional seroepidemiological study was conducted to evaluate the seroprevalence of IgG antibodies against measles virus, mumps virus, and rubella virus (MMR). Serum samples from 2533 voluntary participants, distributed across nine age categories (1–70+ years), were analyzed using standardized ELISA methods. The results revealed variable levels of seropositivity depending on vaccination status and age cohort. The overall seroprevalence of measles was 74.7%, with high levels detected in children (90.7%) and older adults (98.4%), while the lowest seropositivity was observed in the 30–49 age group. The seropositivity rate for rubella was 94.8%, with a uniform distribution across all age groups. The seroprevalence of mumps was 85.1%, with the lowest values recorded in children aged 1–5 years (76.1%) and the highest in older adults (92.6%). The results indicate a solid level of herd immunity in the population of Belgrade but highlight the need for revaccination or additional epidemiological measures among certain groups, particularly regarding measles immunity in middle-aged adults and mumps immunity in children. Continuous assessment of vaccination efficacy and the implementation of targeted immunization strategies are necessary to maintain herd immunity and reduce the risk of epidemic outbreaks. The conclusions of this study may contribute to the optimization of national immunization programs and the development of appropriate public health recommendations.

Keywords: measles, rubella, mumps, seroprevalence, immunization.

Acknowledgment: The project „Evaluation of population immunity to vaccine-preventable and other current infections in the City of Belgrade” was conducted in cooperation with the Institute “Pasteur” (St. Petersburg)

Interakcije lekova kod PLWHIV

Gordana Dragović¹,

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija

ORCID: 0000-0001-5429-4639

Danas je kombinovana antiretrovirusna terapija (*combined antiretroviral therapy*, cART) dostigla takav nivo efikasnosti, da je procenjeno da osobe koje žive sa HIV infekcijom imaju gotovo jednako dugi životni vek kao i osobe iz opšte populacije koje ne žive sa HIV-om. Procenjeno je da će u narednih nekoliko godina, prosečna starost osoba zaraženih HIV-om premašiti 50 godina, otvarajući novu eru upravljanja HIV infekcijom, sa posebnim osvrtom na lečenje pratećih komorbiditeta koji su posledica procesa starenja. Kompleksnost lečenja je posebno izazovna i zbog prateće polifarmacije koja je u direktnoj vezi sa povećanim rizikom od nastanka *drug-drug* interakcija. Dodatno je primena lekova kod starih veoma kompleksna, dobrim delom komplikovana oslabljenom funkcijom pojedinih organa (smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca), usporenom eliminacijom lekova, kao i istovremenim bolestima, konkomitantnom terapijom, kao i konkomitantna primena različitih suplemenata, vitamina, minerala, ali i određene vrste hrane. Razumevanje farmakokinetičkih karakteristika je polazni osnov za donošenje informisanih odluka o lečenju, prevashodno u subpopulaciji pacijenata koji žive sa HIV-om. Stoga, kliničari koji leče starije osobe antiretrovirusnom terapijom moraju posebno da se edukuju o prilagođavanju doze, drug-drug interakcijama, ali i da usvoje znanja o grupama lekova koje ne treba propisivati u standardnoj preporučenoj dozi zajedno sa cART-om u cilju redukcije rizika za razvoj rezistencije, ali i teških neželjenih efekata.

Ključne reči: HIV, antiretrovirusna terapija, interakcije lekova

Drug-drug interactions in PLWHIV

Gordana Dragović¹

¹ *University of Belgrade, Faculty of Medicine, Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Belgrade, Serbia*

Today, combined antiretroviral therapy (cART) has reached such a level of effectiveness that it is estimated that people living with HIV (PLWHIV) infection have almost as long a life expectancy as people from the general population who do not live with HIV. It is estimated that in the next few years, the average age of people infected with HIV will exceed 50 years, opening a new era of HIV infection management, with special reference to the treatment of accompanying comorbidities that are a consequence of the aging process. The complexity of the treatment is especially challenging due to the accompanying polypharmacy, which is directly related to the increased risk of drug-drug interactions. In addition, the administration of drugs in the elderly is very complex, largely complicated by the weakened function of certain organs (decreased functions of the liver, kidneys or heart), slowed drug elimination, as well as simultaneous diseases, concomitant therapy, as well as the concomitant administration of various supplements, vitamins, minerals, and certain types of food. Understanding pharmacokinetic characteristics is the starting point for making informed treatment decisions, primarily in the subpopulation of PLWHIV. Therefore, clinicians who treat elderly people with antiretroviral therapy must be specially educated about dose adjustment, drug-drug interactions, but also to acquire knowledge about drug groups that should not be prescribed in the standard recommended dose together with cART to reduce the risk of drug resistance development, as well as severe side effects.

Keywords: HIV, antiretroviral therapy, drug-drug interactions

HIV rezistencija kao stari izazov u savremenom konceptu antiretrovirusne terapije (ART)

Ivana Gmizić^{1,2}, Marko Marković^{1,2}, Ivan Rajković¹, Jovan Ranin^{1,2}

¹ *Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd, Srbija*

² *Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija*

ORCID: 0000-0001-8586-5158

Iako je savremena antiretrovirusna terapija (ART) transformisala HIV u hronično stanje koje se može uspešno kontrolisati, rezistencija na određene antiretrovirusne lekove predstavlja značajan izazov. Kasno postavljanje dijagnoze i postojanje prenešene i stečene rezistencije na antiretrovirusne lekove ugrožavaju uspešnost lečenja i usporavaju napredak ka postizanju UNAIDS ciljeva 95-95-95. U skladu sa smernicama Evropskog udruženja za AIDS (EACS), Klinika za infektivne bolesti u Beogradu sprovodi genotipsko testiranje rezistencije kod svih novodijagnostikovanih, terapijski naivnih pacijenata. Testiranje se takođe sprovodi u slučajevima sumnje na neuspeh terapije, radi optimizacije terapijskog režima. Evropski podaci pokazuju prevalencu TDR od 12,8%, pri čemu se rezistencija najčešće javlja na nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI, 8,2%), nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNRTI, 5,6%) i inhibitore proteaze (PI, 3,7%). Stečena rezistencija je češća, sa ADR prevalencom od 68,5%, najčešće kod NRTI (59,1%), zatim NNRTI (42,2%) i PI (24,2%). U Srbiji, podaci iz perioda 2002–2011. godine ukazuju na prevalencu TDR od 8,8%. Međutim, ovi nalazi prethode uvođenju i širokoj primeni novijih klasa lekova, poput inhibitora integracije (INSTI), te možda ne odražavaju aktuelne obrasce rezistencije. Na našoj klinici, većina pacijenata danas prima individualizovane režime u obliku jedne tablete dnevno, zasnovane na savremenim antiretrovirusnim lekovima sa visokom genetskom barijerom za razvoj rezistencije. Ova evolucija u terapijskom pristupu dovela je do poboljšanja ishoda lečenja i smanjila klinički značaj rezistencije na starije lekove. Rutinsko testiranje rezistencije ostaje ključno za praćenje ART-a, dok savremeni, dobro podnošljivi režimi omogućavaju dugoročnu efikasnost čak i u prisustvu rezistencije. Kontinuirani nacionalni nadzor je od suštinskog značaja za definisanje budućih strategija lečenja.

Ključne reči: HIV, rezistencija na lekove, antiretrovirusna terapija

HIV Resistance as an old challenge in the modern concept of antiretroviral therapy (ART)

Ivana Gmizić^{1,2}, Marko Marković^{1,2}, Ivan Rajković¹, Jovan Ranin^{1,2}

¹ *Clinic for Infectious and Tropical Diseases, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia*

² *Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia*

Modern antiretroviral therapy (ART) has transformed HIV into a manageable chronic condition. However, resistance to specific antiretroviral drugs remains an ongoing challenge. Late presentation and the persistence of transmitted drug resistance (TDR) and acquired drug resistance (ADR) can compromise the effectiveness of certain regimens and pose obstacles to achieving the UNAIDS 95-95-95 targets. Following European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines, the Clinic for Infectious and Tropical Diseases in Belgrade performs baseline genotypic resistance testing for all newly diagnosed, treatment-naïve patients. Resistance testing is also conducted in cases of suspected treatment failure to support optimal regimen selection. European data report a TDR prevalence of 12.8%, with resistance to nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs, 8.2%), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs, 5.6%), and protease inhibitors (PIs, 3.7%). ADR is more common, with prevalence at 68.5%, affecting NRTIs (59.1%), NNRTIs (42.2%), and PIs (24.2%). In Serbia, data from 2002–2011 showed a TDR prevalence of 8.8%. However, these findings precede the introduction and widespread use of newer drug classes, such as integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), and may not accurately reflect current resistance patterns. At our clinic, most patients now receive individualized single-tablet regimens (STRs) based on modern antiretrovirals that have high genetic resistance barriers, particularly INSTIs. This evolution in treatment strategy has contributed to improved outcomes and reduced the clinical impact of resistance to older antiretrovirals. Routine resistance testing remains key to ART monitoring, while modern, well-tolerated regimens offer lasting efficacy despite resistance. Ongoing national surveillance is crucial to inform future treatment strategies.

Keywords: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy

Virusi lovci na tumore: dosadasnja saznanja, uloga citomegalovirusa i vakcinalne perspective

Marko Janković¹

¹ *Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija*

ORCID: 0000-0001-5993-0577

Onkolitička terapija virusima predstavlja novu metodu lečenja karcinoma koja koristi replikujuće viruse koji selektivno inficiraju i uništavaju tumorske ćelije, ali ne i zdravo tkivo. Onkolitički virusi (OV) ispoljavaju svoje antitumorsko dejstvo na različite načine, na primer direktnom citotoksičnošću i stimulacijom imunskog odgovora. Među DNK i RNK virusima koji su genetički modifikovani ili izabrani zbog svojih tumoricidnih svojstava, nalaze se herpes simpleks virus (HSV), adenovirus, reovirus i vakcinija virus. Prekretnica u ovoj oblasti bila je odobrenje talimogene laherparepvec (T-VEC), inženjerisanog HSV-1 virusa naoružanog GM-CSF-om, za lečenje uznapredovanog melanoma od strane FDA. Odobren je u SAD (2015), a potom i u Evropi i Australiji (2016). Pored citocidnog dejstva, pretpostavlja se da je T-VEC dodatno poboljšao terapiju inhibitorom kontrolne tačke imunskog sistema. Aktuelna klinička ispitivanja imaju za cilj da unaprede selektivnost OV prema tumorima, stimulaciju imuniteta i sistemsko davanje virusa. Prirodno prisutni, nemodifikovani mikroorganizmi takođe su pokazali sposobnost efikasnog uništavanja pojedinih vrsta tumora. Postoje dokazi da prirodna infekcija određenim sojevima humanog citomegalovirusa (CMV) može potencijalno ispoljiti antitumorsku aktivnost u inficiranom domaćinu. OV sve više dobijaju na značaju kao terapijske vakcine protiv raka. Kada su ciljano genetski izmenjeni ili kombinovani sa drugim terapijama, mogu delovati kao snažni stimulatori antitumorskog imunskog odgovora. Budući pravci razvoja ove oblasti uključuju fino podešavanje patogeneze samog virusa, personalizovane OV platforme i zajedničku isporuku sa imunskim ćelijama. Kako se razumevanje tumorske imunologije produbljuje, onkolitička viroterapija se pokazuje kao obećavajuća grana precizne onkologije i imunoterapije.

Ključne reči: onkolitička terapija virusima; Talimogene laherparepvec (T-VEC); genetički inženjering virusa

Tumor-Hunting Viruses: Current Knowledge, the Role of Cytomegalovirus, and Vaccine Perspectives

Marko Jankovic¹

¹*Institute of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine University of Belgrade, Serbia*

Oncolytic virotherapy is an emerging cancer treatment that employs replication-competent viruses to selectively infect and destroy tumour cells while sparing normal tissue. These oncolytic viruses (OVs) exert their anti-tumour effects in many different ways, e.g., through direct cytotoxicity and by stimulating immune responses. Various DNA and RNA viruses have been engineered or selected for their oncolytic properties, including herpes simplex virus (HSV), adenovirus, reovirus, and vaccinia virus. A milestone in the field was the FDA approval of talimogene laherparepvec (T-VEC), an engineered HSV-1 armed with GM-CSF, for advanced melanoma. Approved in the USA (2015), and later in Europe and Australia (2016), T-VEC also supposedly enhanced immune checkpoint inhibitor therapy by reshaping the tumour microenvironment. Current clinical trials aim to improve OV tumour selectivity, immune stimulation, and systemic delivery. Naturally occurring, unmodified microorganisms have also been shown to effectively destroy certain types of tumours. Notably, evidence suggests that natural infection with specific strains of human cytomegalovirus (CMV) may provide the host with a potential anti-tumour benefit. OVs are increasingly recognized for their role as therapeutic cancer vaccines. When strategically engineered or combined with other therapies, they can act as potent stimulators of anti-tumour immunity. Future directions include synthetic biology approaches to refine viral behaviour, personalized OV platforms, and co-delivery with immune cells. As understanding of tumor immunology deepens, oncolytic virotherapy stands as a promising frontier in precision oncology and immunotherapy.

Keywords: Oncolytic virotherapy; Talimogene laherparepvec (T-VEC); Viral engineering

Registar autora

Antić Andrijana 32, 33
Banko Ana 60,61
Barać Aleksandra 50,51
Barjaktarovic Labovic Snezana 18,19
Basa Mihail 14,15
Blagojević Veljko 54,55
Branković Milena 46,47
Ćupić Maja 56,57
Delić Snežana 24,25
Dragačević Luka 54,55,70,71
Dragović Gordana 72,73
Gajić Ina 13,14,38,39,44,45
Gmizić Ivana 74,75
Grba Tijana 14,15
Gutić Nataša 70,71
Janković Srđa 66,67
Janković Marko 76,77
Jovićeović Miloš 38,39,44,45
Jordović Pavlović Miroslava 64,65
Kabić Jovana 38,39
Karanović Vesna 26,27
Karličić Marija 34,35
Kekić Dušan 38,39
Kintses Balint 10
Kisić Darija 52,53
Kojić Milan 54,55
Kovačević Jovanović Vesna 22,23
Kurucin Tatjana 28,29
Lalatovic Zorica 18,19
Lazarevic Ivana 58,59
Lopicic Milena 18,19
Lukić Ivana 54,55
Luković Bojana 48,49
Marković Marko 74,75
Medić Deana 36,37
Milivojević Vladimir 38,39
Miljanovic Danijela 62,63
Milosavljević Tomica 38,39
Milosevic Katarina 34,35
Minić Rajna 52,53,54,55
Mugosa Snezana 18,19
Opavski Nataša 38,39
Panić Marko 54,55
Paragi Metka 11
Petković Katarina 54,55
Petrušić Marija 70,71
Protić Jelena 70,71
Radojević Katarina 54,55
Raicevic Maja 18,19
Rajković Ivan 74,75
Ramirez Mario 9
Ranin Jovan 74,75
Ranin Lazar 38,39
Rsovac Snežana 34,35
Sente Žigmanović Anita 30,31
Šmitran Aleksandra 40,41
Sovtic Aleksandar 14,15
Stamenković Marina 54,55
Stjepanović Mihailo 16,17
Todorović Zoran 20,21,44,45
Trudić Anika 42,43
Veljkovic Marko 68,69
Visekruna Jelena 14,15
Vitković Aleksandar 32,33