



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

VODIČ

ZA DIJAGNOSTIKU,
PROFILAKSU I
TERAPIJU GRIPA

Beograd, 2024





Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

VODIČ

ZA DIJAGNOSTIKU, PROFILAKSU I TERAPIJU GRIPA

**Vodič izradila Radna grupa
Srpskog udruženja za antimikrobnu hemoterapiju:**

Prof. dr **Mijomir Pelemiš**, *infektolog i klinički farmakolog*

Prof. dr **Goran Stevanović**, *infektolog*

Prof. dr **Ivana Milošević**, *infektolog, gastroenterohepatolog*

Doc. dr **Mihailo Stjepanović**, *internista, pulmolog*

Prim. dr sci. med. **Vesna Mijoljević**, *epidemiolog*

Prim. mr sci. med. **Snežana Jovanović**, *mikrobiolog*

Dr **Ružica Radojević Marjanović**, *infektolog, virusolog*

Prim. dr **Dragana Dimitrijević**, *epidemiolog*

Klinički asistent dr **Ankica Vujović**, *infektolog*

Klinički asistent dr **Aleksandra Barać**, *infektolog*

Sadržaj

1. Epidemiologija	7
1.1 Infektivni agens	7
1.2 Faktori domaćina	7
1.3 Faktori životne sredine - Intezitet gripa	8
1.4 Putevi transmisije virusa	8
1.5 Period inkubacije i zaraznosti	8
2. Kliničke karakteristike	9
2.1 Simptomi bolesti	9
2.2 Klinički oblici bolesti	9
2.3 Fizikalni pregled	10
2.4 Tok bolesti	10
2.5 Komplikacije	11
3. Osobe sa visokim rizikom za obolevanje i razvoj komplikacija	12
4. Dijagnostika	14
5. Antivirusna hemoprofilaksa	18
6. Lečenje	19
I Nekomplikovani oblik bolesti	19
II Komplikovani oblik bolesti, uključujući i kritično obolele	19
III Posebne kategorije bolesnika	21
IV Istovremena infekcija virusa gripa i SARS-CoV-2 virusa	23
7. Nadzor nad virusom gripa	25
8. Prevencija	26
1. Aktivna imunizacija lica zaposlenih u zdravstvenim ustanovama protiv gripa	26
2. Aktivna imunizacija protiv gripa lica u posebnom riziku	26
3. Prema epidemiološkim indikacijama	27

1. Epidemiologija

1.1 Infektivni agens

Grip je bolest koju izaziva *Influenza* virus i pripada porodici RNK virusa -*Orthomixoviridae*. Postoje četiri tipa virusa gripa: A, B, C i D. Virusi gripa tipa A i B kod ljudi izazivaju sezonske epidemije, s tim da je virus tipa A jedini virus gripa za koji se zna da izaziva pandemije. Virus gripa C se ređe otkriva, tako da nije od značaja za javno zdravlje, dok virusi tipa D prvenstveno pogađaju životinje i nije poznato da mogu izazvati infekciju i bolest kod ljudi. Tip A virusa gripa je podjeljen u podtipove na osnovu dva površinska proteina virusa - hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N). Postoji 18 različitih podtipova hemaglutinina (H1-H18,) i 11 različitih podtipova neuraminidaze (N1-N11). Virusi gripa evoluiraju genetski sve vreme i često prolaze kroz antigenski "drift", dok se antigenski „shift“ dešava retko. Mutacije virusa tipa "drift" dovode do pojave epidemija, dok je nagla, velika promena u virusu gripa A, koja rezultira novim hemaglutininom i/ili novom neuraminidazom, tipa „,shift“ odgovorna za pojavu pandemija. Antigenski „drift“ javlja se u sva četiri tipa virusa *Influenza*-e, značajno sporije u tipu A u odnosu na B, dok je najsporiji u tipovima C i D. Podtipovi virusa gripa A koji sezonski cirkulišu među humanom populacijom uključuju A(H1N1)pdm09 i A(H3N2), kao i tip B virusa gripa.

1.2 Faktori domaćina

Od gripa mogu da obole osobe u svim uzrasnim grupama ali postoje grupe koje su u većem riziku od drugih za dobijanje teške forme bolesti ili komplikacija. Ljudi sa većim rizikom za dobijanje teške forme bolesti ili komplikacija kada su inficirani su: trudnice, deca mlađa od 5 godina, starije osobe, osobe sa hroničnim zdravstvenim stanjima (kao što su hronična srčana, plućna,

bubrežna, metabolička, neurorazvojna, jetrena ili hematološka oboljenja) i osobe sa imunosupresivnim stanjima/tretmanima (kao što je malignitet, HIV, osobe koje primaju hemoterapiju ili steroide).

1.3 Faktori životne sredine - Intezitet gripa

Sezonski grip se javlja u svim područjima Srbije. Tokom kasne jeseni i zime povećava se intezitet kliničke aktivnosti virusa. Intezitete gripa je mera aktivnosti gripa u zemlji ili pojedinim regionima, oblastima. Tačno vreme i trajanje sezone gripe varira, ali aktivnost virusa obično počinje da raste u decembru, a vrhunac dostiže između januara i marta sledeće godine; dok niska aktivnost virusa gripa može perzistirati i do maja meseca. Od početka COVID-19 pandemije, vreme i trajanje aktivnosti virusa gripa manje su predvidivi.

1.4 Putevi transmisije virusa

Virus gripa se prenosi sa inficirane na zdravu osobu putem respiratornih kapljica i to kihanjem, kašljanjem ili govorom. Transmisija se vrši preko sluznice usne duplje i nosa, eventualno i konjunktivalno, dok je ređi put transmisije virusa kontaktni, putem zaražene površine ili predmeta. Virus se takođe može širiti rukama kontaminiranim virusima gripa. Smatra se da je transplacentalna transmisija retka i da se javlja kod visoko patogenih sojeva virusa gripa koji dovode do pandemija.

1.5 Period inkubacije i zaraznosti

Period inkubacije je od 1-4, a najčešće oko 2 dana. Nakon toga dolazi do pojave simptoma infekcije, a osoba je zarazna 24h pre pojave prvih simptoma (kada je najzaraznija), a nakon toga narednih 5-7 dana. Deca mogu biti zarazna i do 10 dana od pojave prvih simptoma, a imunokompromitovane osobe virus mogu izlučivati i tokom 20 dana.

2. Kliničke karakteristike

2.1 Simptomi bolesti

Infekcija virusom gripa može proći asimptomatski, a može dovesti do razvoja blage do teške forme bolesti, kao i do fatalnog ishoda. Simptomi gripa se obično javljaju iznenada, bez prodromalnog sindroma i mogu se podeliti na:

1. Respiratorne: otežano disanje, neproduktivni kašalj u početku, potom može postati produktivan sa mogućim pratećim bolom u grudima
2. Sistemske: umor, malaksalost, mijalgije, artralgije, drhtavica sa ili bez povišene temperature
3. Gastrointestinalne: bol u trbuhu, povraćanje, dijareja (najčešće kod dece).
4. Frontalna i/ili retro-orbitalna glavobolja praćena fotofobijom, gušobolja, nazalna kongestija, rinoreja (posebno kod dece)

Većina simptoma infekcije izazvane virusom gripa se javlja i kod ostalih respiratornih infekcija, posebno kod infekcije izazvane SARS-CoV-2 virusom (*Tabela 1*).

2.2 Klinički oblici bolesti

1. Nekomplikovana forma gripa: povišena telesna temperatura, kašljalj, gušobolja, rinoreja, generalizovani (glavobolja, malaksalost, mijalgija, artralgija), a ponekad i gastrointestinalni
2. Komplikovana forma gripa: zahteva bolnički prijem, postoje simptomi i znaci infekcije respiratornog trakta (hipoksemija, dispneja, infiltrat pluća, mogući je ARDS), zahvaćenost centralnog nervnog sistema i/ili značajno pogoršanje osnovne hronične bolesti.

Tabela 1. Sličnosti i razlike u simptomima i znacima kod infekcija izazvanih *Influenza*, *SARS-CoV-2* i *Rhinovirus*-om

Simptomi/Znaci	Influenza	SARS-COV-2	Rhinovirus
Kašalj	često	često (suv)	često
Mijalgije	često	često	povremeno (neznatne)
Glavobolja	često	često	povremeno
Malaksalost	često	često	povremeno
Gušobolja	često	često	često
Rinoreja	povremeno	često	često
Povišena telesna temperatura	često (do 38,8°C odrasli, 41°C deca) trajanje 3-4 dana	često (do 38°C) trajanje do 7 dana	povremeno (blaga)
Mučnina/povraćanje	povremeno (češće kod dece)	povremeno	nikada
Dijareja	povremeno (češće kod dece)	povremeno	nikada
Otežano disanje	povremeno	povremeno	nikada
Gubitak čula mirisa	retko	često (u ranoj fazi, bez zaptivenosti)	povremeno (uvek sa zaptivenošću)

2.3 Fizikalni pregled

Prilikom fizikalnog pregleda može se registrovati povišena telesna temperatura koja najčešće iznosi 38.8C°, dok kod dece može ići i do 41C°. U fizikalnom nalazu može se naći konjunktivalna hiperemija, hiperemija guše, cervikalna limfadenopatija (posebno kod dece), tahikardija, a auskultacijom pluća u slučaju postojanja pneumonije, mogu se registrovati krepitacije.

2.4 Tok bolesti

Sistemske simptome u vidu drhtavice i povišene telesne temperature obično traju 3 dana, retko 5-8, nakon čega se postepeno smanjuju. Kašalj i malaksalost mogu trajati duže od 2 nedelje. Afebrilni bolesnici obično nemaju izražene respiratorne simptome, ali kod starijih bolesnika u ovom slučaju može doći do prostracije. Pun oporavak može trajati 1-2 nedelje ili duže, posebno kod imunokompromitovanih bolesnika.

2.5 Komplikacije

- Infekcije sinusa i uha su primeri umerenih komplikacija gripa i najčešće se javljaju kod dece.
- Kod odraslih osoba najčešća komplikacija je pneumonija koja može biti samo virusna ili virusna uz razvoj bakterijske superinfekcije. Sekundarnu bakterijsku pneumoniju mogu izazvati *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Najozbiljnija je stafilokokna pneumonija, koja se razvija 2.-3. dana nakon početne prezentacije virusne pneumonije. Pacijenti izgledaju teško bolesni, imaju produktivan kašalj sa hemoptizijama, hipoksemiju, a u slučaju meticilin-rezistentnog soja *S.aureus* (MRSA) smrtni ishod može nastupiti u roku od 24h. Komplikacija *S.pneumoniae* ili *H.influenzae* pneumonije, obično se razvija 2-3 nedelje nakon početnih simptoma gripa. Plućna aspergiloza se sve više prepoznaje kao komplikacija gripa kod kritično obolelih odraslih bolesnika. Javlja se relativno rano tokom teške infekcije virusom gripa. Faktori rizika koji dovode do ove gljivične superinfekcije uključuju oštećenje respiratornog epitela, primenu imunomodulatornih agenasa i upotrebu inhibitora neuraminidaze.
- Ostale moguće ozbiljne komplikacije izazvane influenza virusom uključuju miokarditis/perikarditis, encefalitis, miozitis sa mogućom rabdmiolizom, respiratornu i bubrežnu insuficijenciju.
- Infekcija respiratornog trakta virusom gripa može izazvati ekstremni inflamatorni odgovor u vidu citokinske oluje koja može dovesti do akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS), multiorganske disfunkcije i sepse.
- Virus gripa takođe može pogoršati već postojeće hronične bolesti.

3. Osobe sa visokim rizikom za obolevanje i razvoj komplikacija

Određene populacione grupe podložnije su razvoju bolesti i komplikacija povezanih sa gripom. To su:

- odojčad i mala deca starosti do 2 godine
- deca mlađa od 18 godina koja uzimaju acetilsalicilnu kiselinu (rizik za razvoj Reye sindroma)
- trudnice (posebno trećeg trimestra), kao i porodilje do 2 nedelje nakon porođaja,
- osobe starije od 65 godina
- osobe bilo kog uzrasta sa pratećim hroničnim oboljenjima kao što su plućne (posebno astma), kardiovaskularne, neurološke, metaboličke, bubrežne bolesti
- imunosuprimirani, uključujući i HIV-pozitivne bolesnike
- gojazne osobe sa indeksom telesne mase (BMI) ≥ 40 . (Tabela 2)

**Odojčad i bolesnici stariji od 65 godina imaju najveću stopu mortaliteta od virusa gripa.*

Tabela 2. Faktori koji povećavaju rizik za razvoj komplikacija kod gripa

Starosna dob
≥ 65 godina (značajno povećana stopa hospitalizacije i mortaliteta)
<19 godina uz dugotrajnu upotrebu acetyl-salicylic kiseline (rizik od razvoja Reye sindroma)
< 5 godine (povećana stopa hospitalizacije i mortalitet)
<2 godine (značajno povećana stopa hospitalizacije i mortalitet)
< 6 meseci (najveća stopa hospitalizacije i mortalitet)
Zdravstveni faktori
Astma
Neurološka oboljenja
Hematološka oboljenja (posebno anemija srpastih ćelija)
Hronična plućna oboljenja (posebno HOBP, IPF, CF)

Endokrinološka oboljenja (posebno DM)
Kardiovaskularna oboljenja (posebno kongenitalne bolesti srca, kongestivna SI, koronarna bolest, preležani infarkt)
Bubrežna i hepatološka oboljenja
Metabolička oboljenja (posebno urođene metaboličke bolesti, mitohondrijalni poremećaji)
Gojaznost sa BMI ≥ 40
Imunokompromitovana stanja (posebno HIV/AIDS, maligna oboljenja (posebno leukemija))
Upotreba imunosupresivnih/imunomodulatornih lekova
Ostali faktori
Trudnoća i postpartalni period od 2. nedelje
Boravak u kolektivima za negu

Skraćenice:

HOBP - hronična opstruktivna bolest pluća

IP - idiopatska plućna fibroza

CF - cistična fibroza

DM - dijabetes melitus

SI - srčana insuficije mase

HIV - virus humane imunodeficijencije

AIDS - sindrom stečene imunodeficijencije

4. Dijagnostika

Dijagnoza virusa gripa se postavlja na osnovu kliničke slike i pozitivnog mikrobiološkog testa. Prema preporukama CDC-a, testiranje na virus gripa je najbolje izvršiti u prva 4 dana od početka pojave prvih simptoma uzimanjem nazofaringealnog brisa za neintubirane bolesnike, odnosno endotrahealnog aspirata ili bronhoalveolarne lavaže kod hospitalizovanih pacijenata na mehaničkoj ventilaciji.

Testovi koji se koriste u dijagnostici gripa jesu:

1. Brzi influenza dijagnostički testovi (RIDT) kod ambulantnih pacijenata
2. RT-PCR testovi kod hospitalizovanih pacijenata
3. Multipleks RT-PCR testovi koji imaju panel za detekciju više respiratornih patogena, uključujući viruse gripa, kod hospitalizovanih imunokompromitovanih pacijenata
4. Testovi imunofluorescencije za detekciju antigena virusa gripa kod hospitalizovanih pacijenata kada nisu dostupni osetljiviji molekularni testovi, uz naknadno testiranje RT-PCR u cilju potvrde prisustva virusa
5. Kultivacija virusa kojom se potvrđuje vijabilnost virusa

Brzi influenza dijagnostički testovi (RIDT) su kvalitativni testovi koji detektuju prisustvo nukleoproteina virusa gripa A i B u respiratornim uzorcima nakon maksimalno 15 minuta. Jednostavni su za upotrebu. Nekim testovima se mogu razlikovati prisustvo proteina virusa tip A od tipa B, nekim ne, ali je senzitivnost RIDT za detekciju influenza B virusnog antigena niža. Senzitivnost testova je niska do umerena 50-70% (za pojedine testove iznosi od 10-80%), a specifičnost 90-95%. Negativan rezultat RIDT ne isključuje infekciju kod pacijenata koji imaju znake i simptome oboljenja sličnih gripu. U tom

slučaju je neophodno molekularno testiranje uzoraka. Za brzu dijagnozu respiratornih epidemija u kolektivima, se mogu koristiti RIDT, kada pozitivan rezultat testa omogućava brzu primenu protiv-epidemijskih mera, ali se negativan rezultat, zbog niske senzitivnosti RIDT, mora potvrditi RT-PCR testom. Uzorke obolelih sa sumnjom na oboljenja slična gripu (bez obzira na rezultat RIDT), u slučaju epidemije, je zbog potvrde dijagnoze neophodno poslati na potvrdni test.

**Ne preporučuje se serološko testiranje u cilju postavljanja dijagnoze jer je za potvrdu dijagnoze gripa potrebno serijsko praćenje titra antitela u trajanju 2-3 nedelje, a za razvoj antitela u IgM klasi 7 dana.*

Bolesnici koje je potrebno testirati:

Ambulantni bolesnici (uključujući bolesnike u službama Urgentne medicine):

1. Tokom povećane aktivnosti gripa:

- Pacijenti sa visokim rizikom (*Tabela 2*), uključujući imunokompromitovane osobe koje imaju bolest nalik gripu, pneumoniju ili nespecifičnu respiratornu bolest (npr. kašalj bez temperature).
- Pacijenti koji imaju akutni početak respiratornih simptoma sa ili bez povišene temperature uz pogoršanje hroničnih bolesti ili nastanak poznate komplikacije gripa (npr. pneumonija).
- Pacijenti koji nisu pod visokim rizikom za komplikacije gripa, ali koji imaju bolest nalik gripu, upalu pluća ili nespecifičnu respiratornu bolest (npr. kašalj bez temperature).

1. Tokom niske aktivnosti virusa gripa:

- Pacijenti sa akutnim početkom respiratornih simptoma sa ili bez povišene temperature iz grupe visokorizičnih bolesnika.

Hospitalizovani bolesnici

1. Tokom povećane aktivnosti gripa:

- Svi pacijenti kojima je potrebna hospitalizacija sa akutnom respiratornom bolešću sa ili bez povišene temperature.
- Svi pacijenti sa akutnim pogoršanjem hronične kardiopulmonalne bolesti.
- Svi imunokompromitovani pacijenti koji imaju akutni početak respiratornih simptoma sa ili bez povišene temperature.
- Svi hospitalizovani pacijenti koji razviju akutni početak respiratornih simptoma, sa ili bez povišene temperature, ili respiratornog distresa, bez jasne alternativne dijagnoze.

2. Tokom perioda niske aktivnosti gripa:

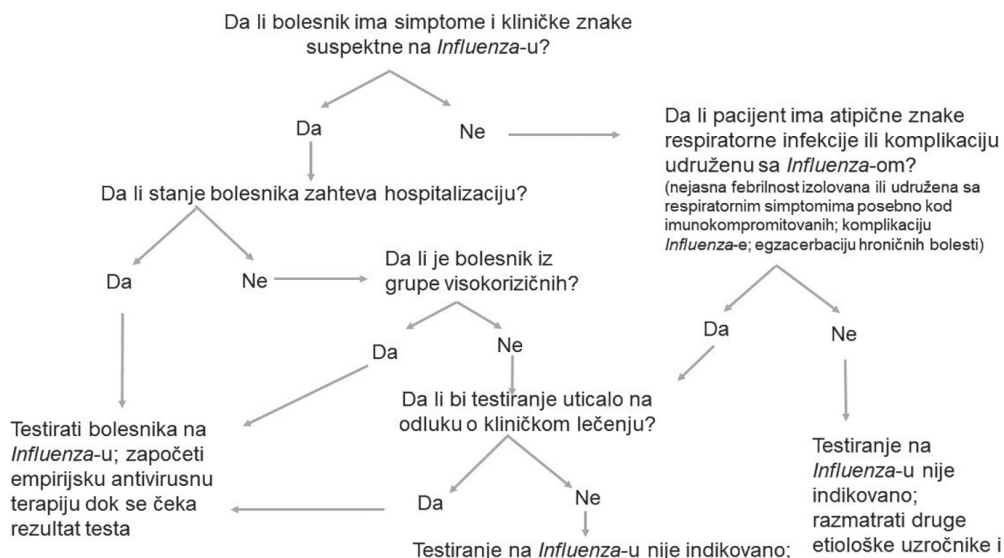
- Pacijenti sa akutnom respiratornom bolešću kojima je potrebna hospitalizacija, sa ili bez povišene temperature, koji imaju pozitivnu epidemiološku anamnezu.
- Može se razmotriti testiranje kod pacijenata sa akutnom, febrilnom bolešću respiratornog trakta, posebno dece i odraslih imunokompromitovanih.

Napomene: Osetljivost brzih dijagnostičkih testova na grip je niska do umerena (50-70%), nekada i niža, što znači da su lažno negativni rezultati česti, a specifičnosti brzih dijagnostičkih testova za grip su 90-95%, što znači da su lažno pozitivni rezultati retki, u poređenju sa (RT-PCR). Pozitivan RIDT (detektuje virusne antigene) ne znači da je pacijent infektivan, niti da je virus vijabilan.

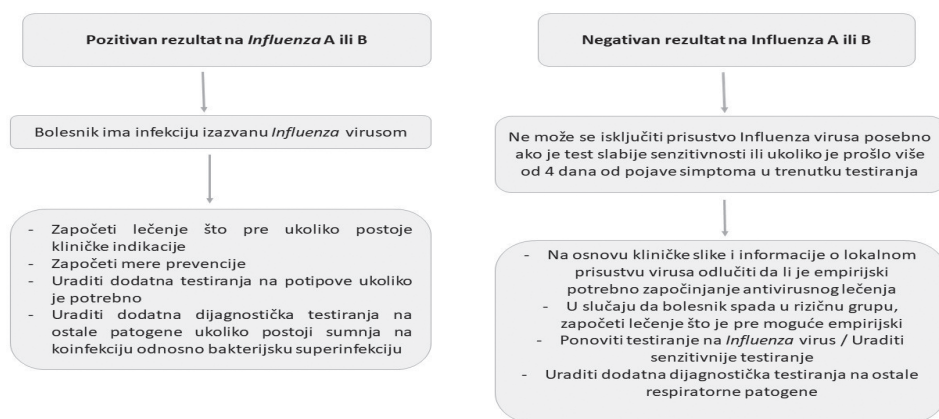
1. Razmotriti slanje respiratornih uzoraka na RT-PCR u cilju potvrde rezultata brzih dijagnostičkih testova na grip, posebno kada je aktivnost gripa u populaciji niska, a rezultat brzog dijagnostičkog testa pozitivan ili kada je rezultat brzog dijagnostičkog testa negativan, ali je aktivnost gripa u populaciji visoka.

2. Takođe, negativni rezultati RIDT-a ne isključuju infekciju virusom gripa kod pacijenata sa znacima i simptomima koji ukazuju na grip, tako da bi trebalo razmotriti njihovo testiranje PCR metodom.

Shema 1. Principi testiranja bolesnika na virus *Influenzae*



Shema 2. Algoritam tumačenja rezultata testa na *Influenza* virus u toku povećane aktivnosti virusa



Napomena: Pozitivan rezultat testa na SARS-CoV-2 ne isključuje infekciju virusom gripa i obrnuto.

5. Antivirusna hemoprofilaksa

Antivirusna hemoprofilaksa se preporučuje:

1. Kod bolesnika rizičnih grupa koji su bili u bliskom kontaktu sa osobom zaraženom virusom gripa i to:
 - oseltamivir oralno unutar 48h od trenutka izloženosti tokom 7 dana,
 - zanamivir inhalatorno unutar 36h od trenutka izloženosti tokom 7 dana,
 - baloksavir marboksil oralno unutar 48h od trenutka izloženosti jednokratno
2. Za kontrolu izbijanja u zdravstvenim institucijama i institucijama za negu starih lica i dece:
 - oseltamivir oralno ili zanamivir inhalatorno u trajanju od najmanje 2 nedelje i da se nastavi još sedam dana nakon poslednjeg identifikovanog slučaja.
3. Trudnice (tokom celog perioda trudnoće) i žene unutar dve nedelje od porođaja (uključujući i gubitak trudnoće) koje su imale bliski kontakt sa zaraženom osobom.
 - oseltamivir oralno unutar 48h od trenutka izloženosti tokom 7 dana

Napomena: Preporuke se odnose i na osobe vakcinisane protiv sezonskog gripa

Tabela 3. Antivirusna hemoprofilaksa

Antivirusni lek	Trajanje terapije	Doziranje - odrasli	Doziranje - deca
Osetlamivir (oralno)	7 dana	75mg jednom dnevno	< 3 meseca: ne preporučuje se osim kod kritično obolele dece 3-12 meseci: 3mg/kg jednom dnevno >1 godinu prema telesnoj težini:
Zanamir (inhalatorno)	7 dana	10mg (dve inhalacije od 5 mg)	
Baloksavir (oralno)	1 dan	Prema telesnoj težini: < 80kg - pojedinačna doza 40mg > 80kg - pojedinačna doza 80mg	

*doze oseltamivira korigovane prema bubrežnoj funkciji prikazane su u Tabeli 6.

6. Lečenje

Antivirusno lečenje se preporučuje što je ranije moguće (idealno unutar 48h od pojave prvih simptoma) za svakog pacijenta kod koga postoji sumnja ili potvrda gripa a koji:

- je hospitalizovan
- ima teške komplikacije ili progresivnu formu bolesti
- je pod većim rizikom od nastanka komplikacija
- rani empirijski antivirusni tretman ambulantnih pacijenata bez visokog rizika sa sumnjom na grip na osnovu kliničke procene, ako se lečenje može započeti u roku od 48 sati od početka bolesti

Koriste se dve grupe lekova:

1. Inhibitori neuraminidaze – oseltamivir, zanamivir (peramivir nije dostupan na našem tržištu i uvršten je u CDC protokole, ne i Evropske)
2. Selektivni inhibitor endonukleaze - baloksavir marboksil

*započinjanje lečenja oseltamivirom i zanamivirom je moguće maksimalno unutar 72h od pojave prvih simptoma, dok započinjanje lečenja baloksavir marboksilom nije preporučeno nakon 48h od početka pojave prvih simptoma.

I Nekomplikovani oblik bolesti:

1. oseltamivir oralno dve doze dnevno tokom 5 dana
2. zanamivir inhalatorno dve doze dnevno tokom 5 dana
3. baloksavir marboksil oralno jednokratno

*Više studija koje su upoređivale terapijski uspeh baloksavira sa oseltamivirom zaključilo je da je baloksavir podjednako ili više efikasan.

(Neuberger E, Wallick C, Chawla D, Castro RC. Baloxavir vs oseltamivir: reduced utilization and costs in influenza. Am J Manag Care. 2022 Mar 1;28(3):e88-e95. doi: 10.37765/ajmc.2022.88786. PMID: 35404552,

Chong Y, Kawai N, Tani N, Bando T, Takasaki Y, Shindo S, Ikematsu H. *Virological and clinical outcomes in outpatients treated with baloxavir or oseltamivir: A Japanese multicenter study in the 2019-2020 influenza season.* *Antiviral Res.* 2021 Aug;192:105092. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105092. Epub 2021 May 27. PMID: 34052230,

Wagatsuma K, Saito R, Chon I, Phyu WW, Fujio K, Kawashima T, Sato I, Saito T, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Ono Y, Masaki H, Shirahige Y, Kitano A, Hamabata H, Yuyang S, Jiaming L, Watanabe H. *Duration of fever and symptoms in influenza-infected children treated with baloxavir marboxil during the 2019-2020 season in Japan and detection of influenza virus with the PA E23K substitution.* *Antiviral Res.* 2022 May;201:105310. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105310. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358601)

*Metaanaliza je pokazala da lečeni zanamavirom pokazuje najbrže povlačenje simptoma, dok je terapija baloksavirom povezana sa najmanjim rizikom komplikacija povezanih sa gripom

(Liu J, Lin S, Wang L, Chiu H, Lee J. *Comparison of Antiviral Agents for Seasonal Influenza Outcomes in Healthy Adults and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis.* *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2119151. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.19151)

*CDC ne preporučuje upotrebu baloksavira za lečenje gripa kod trudnica ili dojilja.

*CDC ne preporučuje upotrebu baloksavira za monoterapiju gripa kod osoba sa teškom imunosupresijom. Nema dostupnih podataka o efikasnosti, bezbednosti ili rezistenciji gripa za monoterapiju baloksavirom kod pacijenata sa teškom imunosupresijom.

II Komplikovani oblik bolesti, uključujući i kritično obolele (ne čekati laboratorijsku potvrdu):

1. oseltamivir oralno ili nazogastrično dva puta dnevno tokom 5 dana.

*Povećanje doze kod kritično obolelih se ne preporučuje za tip A virusa gripa, dok je za doziranje oseltamivira kod tipa B potrebno konsultovati infektologa/kliničkog farmakologa

2. zanamivir inhalatorno u slučaju izostanka odgovora na oseltamivir ili u slučaju kritično obolelih kada se sumnja na lošu gastrointestinalnu apsorpciju

*Nema dovoljno podataka za inhalacioni zanamivir kod pacijenata sa teškom formom bolesti, kao ni podataka kliničkih ispitivanja o upotrebi baloksavira kod pacijenata sa teškom formom bolesti.

Tabela 4. Doziranje i način primene antivirusnih lekova u lečenju *Influenza virusa*

Antivirusni lek	Trajanje terapije	Doziranje - odrasli	Doziranje - deca
Osetamivir (oralno)	5 dana	75mg 2x dnevno	<2 meseci: 3mg/kg 2x dnevno >1 godine prema telesnoj težini: <15kg - 30mg 2x dnevno 15 do 23kg - 45mg 2x dnevno 23 do 40kg - 60mg 2x dnevno >40kg - 75mg 2x dnevno
Zanamivir (inhalatorno)	5 dana	10mg (2 inhalacije od 5mg) 2x dnevno	
Baloksavir (oralno)	1 dan	Prema telesnoj težini: <80kg - pojedinačna doza 40mg >80kg - pojedinačna doza 80 mg	

III Posebne kategorije bolesnika:

1. Trudnice (ne čekati laboratorijsku potvrdu) – osetamivir oralno
 2. Pacijenti sa teškom imunosupresijom (ne čekati laboratorijsku potvrdu) (Tabela 5)
 - osetamivir oralno;
 - može se razmotriti upotreba inhalatornog zanamavira kao prve linije na osnovu kliničke procene kod sumnje ili potvrđene A(H1N1) infekcije zbog potencijalne rezistencije osetamivira na ovaj podtip koja je izražena u ovoj grupi bolesnika.
- *potrebno je češće praćenje imunosuprimiranih bolesnika

- nije potrebno prilagođavanje doze za inhalacioni zanamivir tokom 5-dnevnog lečenja pacijenata sa oštećenjem bubrega.
- Primena baloksavira nije ispitana kod bolesnika sa klirensom kreatinina manjim od 50 mL/min.

Tabela 6. Doze oseltamivira korigovane prema bubrežnoj funkciji za lečenje i profilaksu *Influenza* virusa

Osetamivir (oralno)	Klirens kreatinina	Terapijska doza	Profilaktička doza
	61-90 ml/min	75mg 2x dnevno	75mg 1x dnevno
	31-60 ml/min	30mg 2x dnevno	30mg 1x dnevno
	11-30 ml/min	30mg 1x dnevno	30mg na drugi dan
	ESRD - hemodijaliza ≤10 ml/min	30mg posle svake hemodijalize Trajanje lečenja ne sme biti duže od 5 dana Inicijalna doza može biti između dve dijalize	30mg posle svake hemodijalize Inicijalna doza može biti između dve dijalize
	ESRD - peritonealna dijaliza ≤10 ml/min	30mg posle svake dijalize	30mg jedno nedeljno posle dijalize

IV Istovremena infekcija virusa gripa i SARS-CoV-2 virusa

- Može doći do istovremene infekcije virusima gripa A ili B i SARS-CoV-2 virusa, što je klinički najznačajnije kod hospitalizovanih pacijenata sa teškom respiratornom bolešću.
- Oseltamivir nema *in vitro* aktivnost protiv SARS-CoV-2 virusa.
- Ne postoje klinički značajne interakcije između antivirusnih agenasa koji se koriste za lečenje gripa i antivirusnih agenasa/ imunomodulatora koji se koriste za lečenje COVID-19.
- Preporučuje se da hospitalizovani pacijenti za koje se sumnja da imaju grip počnu sa empirijskim lečenjem gripa

oseltamivirom što je pre moguće, bez obzira na COVID-19 status i bez čekanja na rezultate testa na grip.

Napomene:

- 1) Zabeležena je rezistencija na oseltamivir u infekcijama izazvanim podtipom A(H1N1), ali ne i kod infekcija podtipova A(H3N2) i B. Rizik od rezistencije je najveći kod pacijenata sa teškom imunosupresijom. Izbor prve linije kod osoba sa teškom imunosupresijom treba da uzme u obzir podtip gripa koji izaziva infekciju ili, ako još nije poznat, dominantni soj gripa koji cirkuliše tokom sezone gripa.
- 2) Bakterijska superinfekcija je češća u kliničkoj prezentaciji kod gripa nego kod COVID-a (~10% hospitalizovani pacijenti sa gripom u odnosu na <1-3% hospitalizovanih pacijenata sa COVID-om). U slučaju sumnje ili potvrde bakterijske superinfekcije potrebno je slediti preporuke *Nacionalnog vodiča za racionalnu upotrebu antibiotika*.

Napomena: Ne davati rutinski antibiotike prilikom lečenja virusa gripa.

7. Nadzor nad virusom gripa

Svetska Zdravstvena Organizacija i Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti preporučuju i podržavaju integrisani sistem nadzora nad gripom, SARS-CoV-2 i potencijalno drugim respiratornim virusima (RSV). Institut za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović Batut“ sprovodi integrisani nadzor. Zbirnom prijavom prijavljuju se oboljenja slična gripu, akutne respiratorne infekcije i teške akutne respiratorne infekcije u skladu sa stručno-metodološkim uputstvom Zavoda, (Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja (*Službeni glasnik RS br. 44/2017 i 58/2018*)), tj. u skladu sa Stručno-metodološkim uputstvom za sprovođenje epidemiološkog nadzora nad gripom i integrisanog *sentinel* nadzora nad gripom, SARS -CoV-2 i RSV u Republici Srbiji, Instituta za javno zdravlje Srbije, koje se ažurira svake godine pred početak nadzora nad gripom u skladu sa smernicama SZO i Evropskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti.

8. Prevencija

Vakcinacija je najvažnija mera prevencije i kontrole širenja infekcije uzrokovane virusom gripa. Shodno Stručno metodološkom uputstvu i Pravilniku o programu obavezne i preporučene imunizacije stanovništva protiv određenih zarazni bolest (*Službeni glasnik RS br. 65/2020*), vakcinacija protiv gripa obavezna za pojedine kategorije zaposlenih u zdravstvenim ustanovama. U cilju smanjenja obolevanja i odsustvovanja zaposlenih tokom sezone gripa, ali i sprečavanja prenošenja virusa sa osoblja na pacijente, sledeće osoblje se obavezno vakciniše svake sezone:

1. Aktivna imunizacija lica zaposlenih u zdravstvenim ustanovama protiv gripa

- a) zaposleni u ustanovama koji rade sa pacijentima koji su u visokom/posebnom riziku od komplikacija gripa
- b) zaposleni u ustanovama koji rade sa pacijentima uzrasta preko 65 godina života
- c) zaposleni koji boluju od hroničnih bolesti (kardiovaskularnih, plućnih, bubrežnih, metaboličkih, hemoglobinopatija, imunosupresija itd.)
- d) zaposlena u zdravstvenoj ustanovi koja je trudnica, kao i zaposleni u zdravstvenoj ustanovi koji pružaju usluge zdravstvene zaštite trudnicama.

2. Aktivna imunizacija protiv gripa lica u posebnom riziku

- a) trudnice
- b) osobe starije od šest meseci života sa hroničnim plućnim bolestima (uključujući astmu), hroničnim poremećajima kardiovaskularnog sistema (isključujući hipertenziju), metaboličkim poremećajima (uključujući šećernu bolest, gojaznost sa BMI>40), bubrežnim

bolestima, hemoglobinopatijom, hroničnim neurološkim poremećajima, osobe sa malignim oboljenjima, bez obzira na trenutni terapijski status, osobe sa imunosupresijom (uključujući lica sa HIV/AIDS, osobe sa funkcionalnom ili anatomskom asplenijom i dr.), transplantirane ili osobe u pripremi za transplantaciju

- c) osobe starije od 65 godina
- d) članovi porodice bolesnika u povećanom riziku od komplikacija kod kojih je kontraindиковano davanje vakcine.

3. Prema epidemiološkim indikacijama

- a) kod lica smeštenih i zaposlenih u gerontološkim centrima
- b) kod dece, omladine i starih lica smeštenih u socijalno-zdravstvenim ustanovama i kod lica zaposlenih u tim ustanovama.

Za imunizaciju se koriste inaktivisane influenza vakcine (trovalentna ili četvorovalentna, split ili subunit). Ukoliko SZO proglasi pandemijsku pojavu gripa (novi podtip ili nova rekombinantna varijanta virusa influence), donosi se posebno stručno-metodološko uputstvo za imunizaciju protiv pandemijskog gripa. Aktivna imunizacija protiv gripa sprovodi se u nadležnim zdravstvenim ustanovama i ustanovama van zdravstvenog sistema (kod čijih je korisnika indikivano davanje), u koordinaciji sa teritorijalno nadležnim institutima, odnosno zavodima za javno zdravlje. Imunizacija se sprovodi jednom dozom vakcine godišnje, pred početak sezone gripa.

Reference:

- Centers for Disease and Control and Prevention (CDC)
<https://www.cdc.gov>
- Terrie YC. *Antiviral Recommendations for the 2022–2023 Influenza Season*. US Pharm. 2022;47(12):37-42.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)
<https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/antivirals>
- World Health Organization (WHO)
<https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal>
- IDMP guidelines for diagnosis and management of influenza diagnostics. University of California. Nov 2022.
<https://idmp.ucsf.edu/content/influenza-0>
- Guidance on the use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of Influenza. HSE Health Protection Surveillance Centre. Nov 2022.
<https://www.hpsc.ie>
- Wang R, Yan W, Du M, Tao L, Liu J. *The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Int J Infect Dis. 2021 Apr;105:567-578. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.095.
- Keilman LJ. *Seasonal Influenza (Flu)*. Nurs Clin North Am. 2019 Jun;54(2):227-243. doi: 10.1016/j.cnur.2019.02.009.
- Waldeck F, Boroli F, Suh N, Wendel Garcia PD, Flury D, Notter J, Iten A, Kaiser L, Schrenzel J, Boggian K, Maggiorini M, Pugin J, Kleger GR, Albrich WC. Influenza-associated aspergillosis in critically-ill patients-a retrospective bicentric cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020 Oct;39(10):1915-1923. doi: 10.1007/s10096-020-03923-7.
- Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, Uehara T, Hayden FG. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1204-1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
- Pelemiš M, Stevanović G, Turkulov V, Vučinić V, Matijašević J, Milošević B, i saradnici. Nacionalni protokol Republike Srbije za lečenje COVID-19 infekcije, Verzija 13. 2021.
- Neuberger E, Wallick C, Chawla D, Castro RC. Baloxavir vs oseltamivir: reduced utilization and costs in influenza. Am J Manag Care. 2022 Mar 1;28(3):e88-e95. doi: 10.37765/ajmc.2022.88786. PMID: 35404552,
- Chong Y, Kawai N, Tani N, Bando T, Takasaki Y, Shindo S, Ikematsu H. Virological and clinical outcomes in outpatients treated with baloxavir or oseltamivir: A Japanese multicenter study in the 2019-2020 influenza season. Antiviral Res. 2021 Aug;192:105092. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105092. Epub 2021 May 27. PMID: 34052230,
- Wagatsuma K, Saito R, Chon I, Phyu WW, Fujio K, Kawashima T, Sato I, Saito T, Minato M, Kodo N, Suzuki E, Ono Y, Masaki H, Shirahige Y, Kitano A, Hamabata H, Yuyang S, Jiaming L, Watanabe H. Duration of fever and symptoms in influenza-infected children treated with baloxavir marboxil during the 2019-2020 season in Japan and detection of influenza virus with the PA E23K substitution. Antiviral Res. 2022 May;201:105310. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105310. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358601
- Liu J, Lin S, Wang L, Chiu H, Lee J. Comparison of Antiviral Agents for Seasonal Influenza Outcomes in Healthy Adults and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2021;4(8):e2119151. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.19151.
- Su S, Fu X, Li G, Kerlin F, Veit M (November 2017). "Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics". Virulence. 8 (8): 1580–1591. doi:10.1080/21505594.2017.1365216. PMC 5810478. PMID 28812422.



