

“Seasonal, Avian & Pandemic Influenza”

:- Treatment and Prevention

รศ.(พิเศษ)นายแพทย์ทวี โชติพิทยสุนนท์

ผู้ทรงคุณวุฒิ, สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

วันที่ 3 เมษายน 2566 รร. สุกุมล

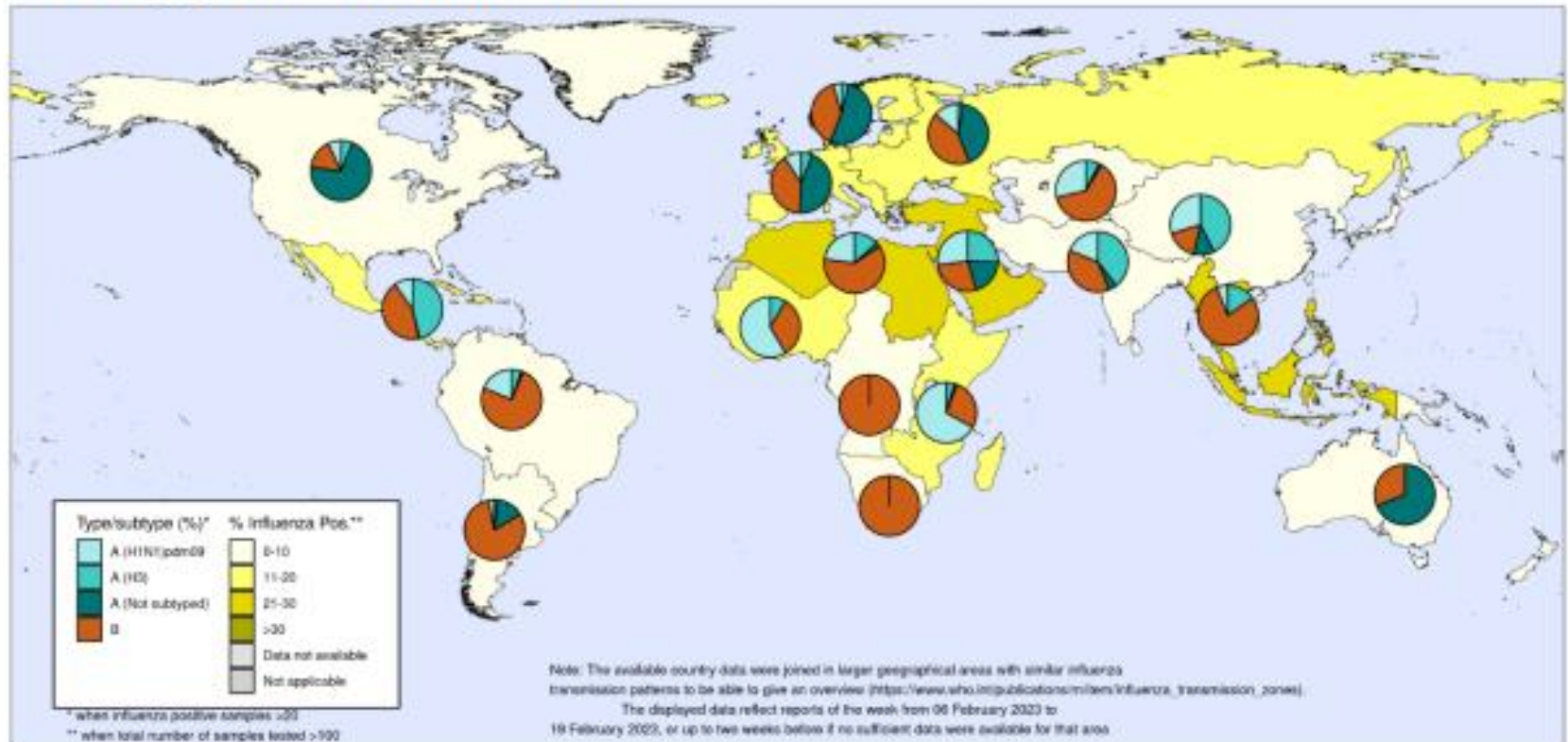
ไข้หวัดใหญ่ (Influenza)

มี 3 จำพวก

1. ไข้หวัดใหญ่ประจำปี , ตามฤดูกาล
 2. ไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ (ไข้หวัดนก , ไข้หวัดใหญ่หมู ฯลฯ)
 3. ไข้หวัดใหญ่ ระบาดใหญ่ (สเปนปีค.ศ.1918, ปี ค.ศ.2009)
-

Global flu activity declines, with Influenza B proportions increasing:- 2 Mar. 2023

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza, by influenza transmission zone¹. Map generated on 02 March 2023.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), FluNet (<https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system/>)
Copyright WHO 2023. All rights reserved.

ภาวะโรคและอาการของโรคไข้หวัดใหญ่

1. ไข้หวัดใหญ่ :- ไม่มีอาการ (20-30%)

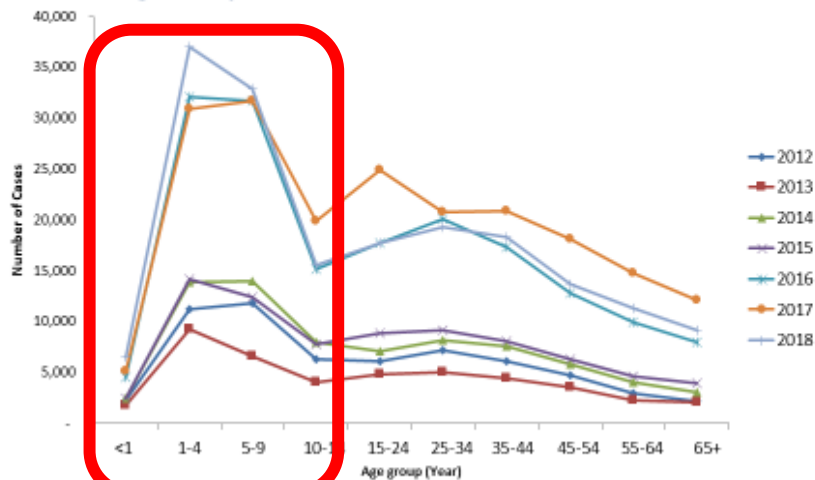
:- มีอาการ - ผู้ป่วยนอก (70-80%)

2. ไข้หวัดใหญ่ชนิดรุนแรง- ผู้ป่วยใน (1-5%)

3. เสียชีวิตจากไข้หวัดใหญ่ (0.01-0.1%)

ข้อมูลการรายงานโรคไข้หวัดใหญ่ย้อนหลัง 6 ปี ของประเทศไทย (ยุคก่อนโรคโควิด-19)

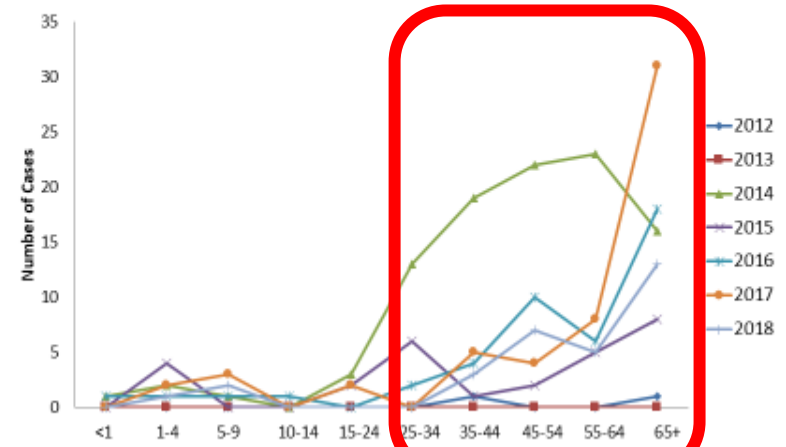
Thailand incidence of Flu cases per age group from 2012 to 2018



Bureau of Epidemiology, D. o. D. C., MoPH, Thailand (2018). "Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control." Annual Epidemiology Surveillance Report (2012 to 2018), Report 506 (2018), Retrieved 16/01/2019, 2019, from <http://www.boe.moph.go.th/files/boe/data/Disease.php?contentid&ds=15>

Thailand incidence of Flu Death cases per age group from 2012 to 2018

Death Cases



Bureau of Epidemiology, D. o. D. C., MoPH, Thailand (2018). "Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control." Annual Epidemiology Surveillance Report (2012 to 2018), Report 506 (2018), Retrieved 16/01/2019, 2019, from <http://www.boe.moph.go.th/files/boe/data/Disease.php?contentid&ds=15>

ช่วงอายุที่เสี่ยงต่อการเป็นไข้หวัด
ใหญ่มากที่สุดคือกลุ่มเด็ก

ช่วงอายุที่เสี่ยงเป็นไข้หวัดใหญ่แล้ว
เสียชีวิตมากที่สุดคือกลุ่มผู้สูงอายุ

Burden of Influenza in Thailand

Systematic Review or Meta-Analysis

Economic Burden of Influenza in Thailand: A Systematic Review

S. Kiertiburanakul, MD, MHS¹, W. Phongsamart, MD²,
T. Tantawichien, MD³, W. Manosuthi, MD⁴,
and P. Kulchaitanaroaj, PhD⁵ 

INQUIRY: The Journal of Health Care
Organization, Provision, and Financing

Volume 57: 1–14

© The Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0046958020982925

journals.sagepub.com/home/inq



A systematic review including 11 studies

Two major impacts at national level

1. ภาระค่าใช้จ่ายในการรักษา (Direct medical cost):

13.56 - 36.02 million USD (approx. 1.1 billion baht)

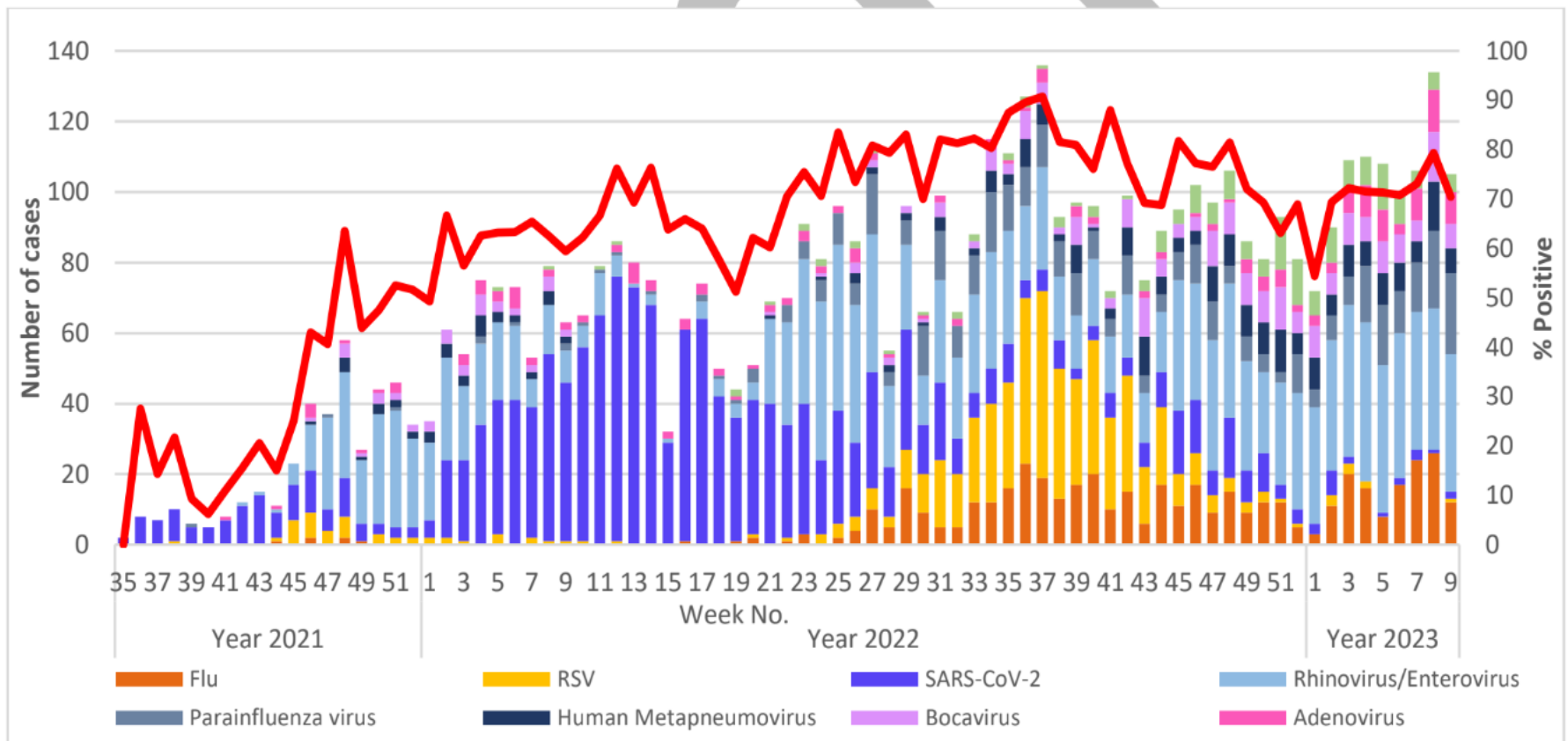
2. เสียโอกาสในการทำงานและการหารายได้ (Loss of productivity/income):

15.42 – 44.66 million USD (approx. 1.3 billion baht)

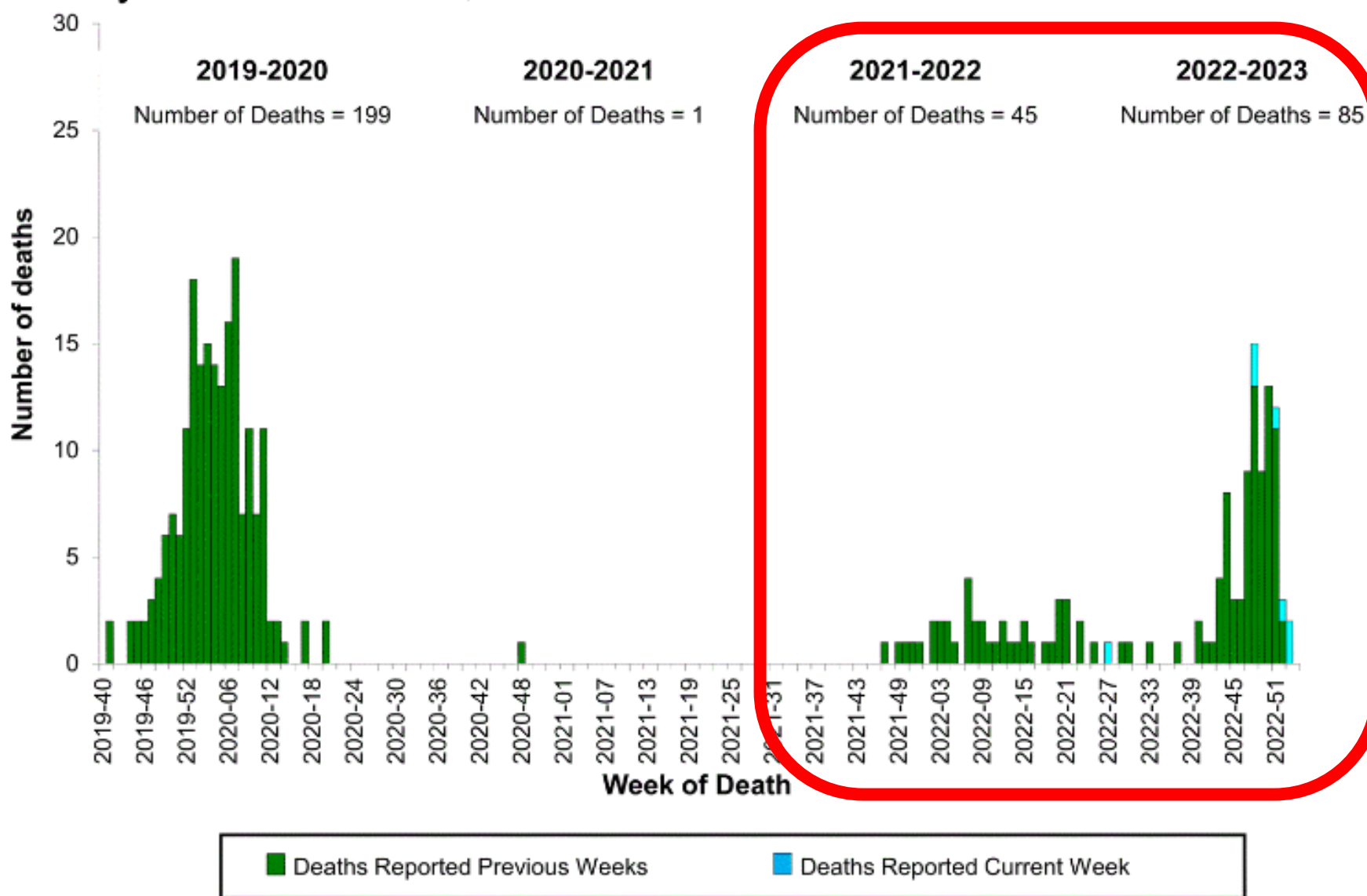
Prelim Data:- FLU-VE is a collaborative surveillance program between BOE, QSNICH , Maechan Hospital, Nakorn Phanom Hospital, Phra Nakorn Si Ayutthaya Hospital, Phrapokklao Hospital, and Koh Samui Hospital. The program is supported by Influenza Division, Thailand MoPH-U.S. CDC Collaboration (TUC)

From September 1, 2021 to February 28, 2023, a total of 4,736 pathogens were positive from 7,320 samples.

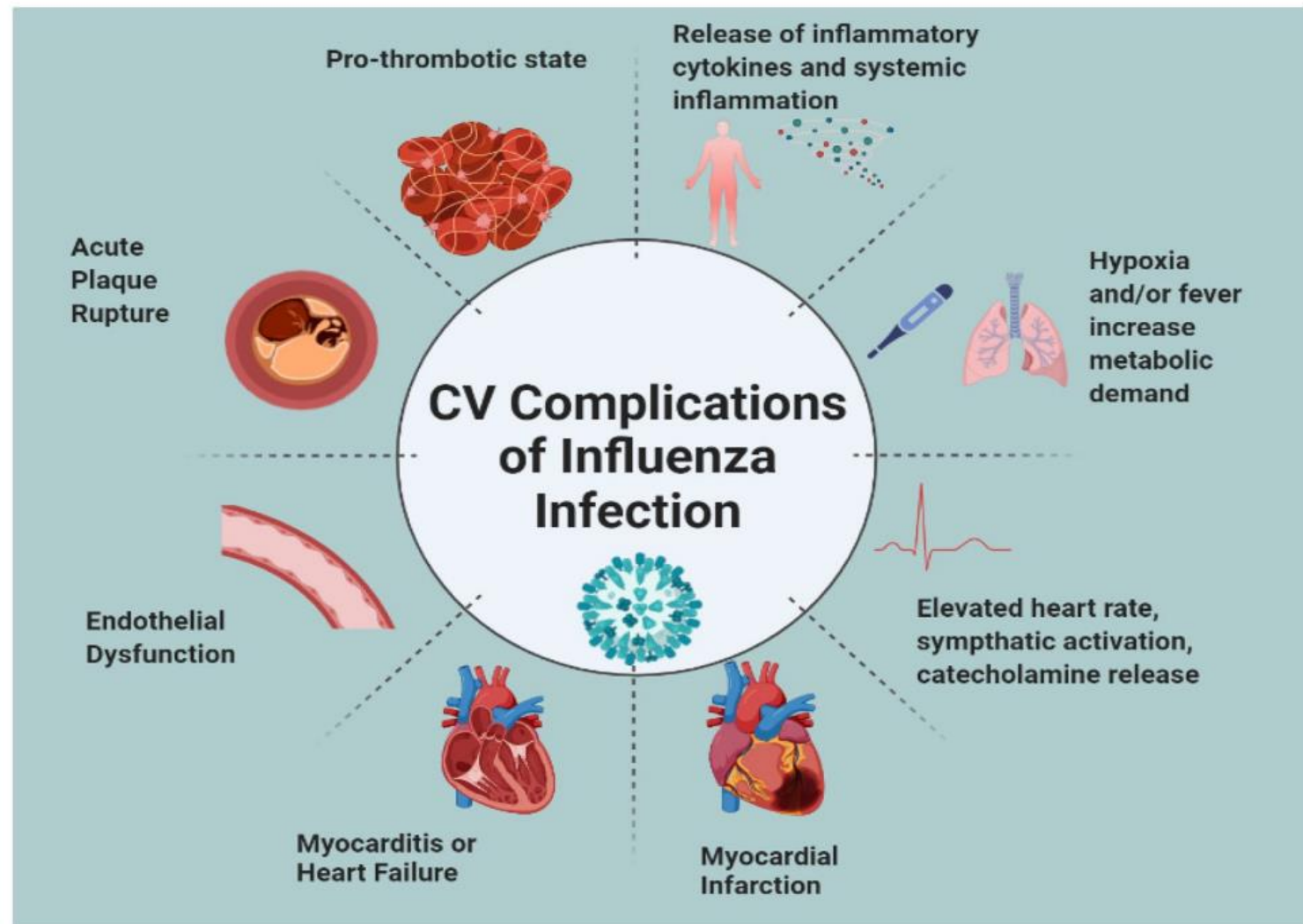
The graph shows positive pathogens by week.



Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death, 2019-2020 season to 2022-2023 season



Cardiovascular (CV) complications associated with influenza infection





ยาต้านไวรัสผู้ป่วยโรค Seasonal influenza

Tamiflu[®]

Oseltamivir

75 mg

10 capsules



Licensed (in 2004) and available in Thailand

การเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์ไข้หวัดใหญ่ระหว่าง 1 ต.ค. 2565 – 10 ก.พ. 2566

โดย ศูนย์ไข้หวัดใหญ่แห่งชาติ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

- ผลการศึกษาด้วยวิธี next generation sequencing จำนวน 217 สายพันธุ์พบว่า
- 175 สายพันธุ์ (81.6%) เป็น A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus
- 38 สายพันธุ์ (17.5%) เป็น B/Victoria lineage ความคล้ายคลึงกับสายพันธุ์ B/Austria/1359417/2021 (Victoria lineage)
- 4 สายพันธุ์ (2%) เป็น A/H1N1 pdm09 เป็นสายพันธุ์ A/Sydney/5/2021 จำนวน 3 สายพันธุ์ และเป็น A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 จำนวน 1 สายพันธุ์
- สรุป:- สายพันธุ์ที่ตรวจพบในประเทศไทยส่วนใหญ่สอดคล้องกับ สายพันธุ์ใน
วัคซีนไข้หวัดใหญ่ Southern Hemisphere ปี 2023 ที่ไทยกำลังจะใช้

Seasonal Flu Vaccine Safety

- The most frequently occurring side effects are local reactions at the site of injection, which usually do not last more than 1-2 day¹
- Background incidence of GBS is 10-20 / million infection
- Swine flu vaccination in 1976-77 was associated with GBS
- Recent study found 1 additional GBS per million of flu vaccinee²

¹ Textbook of Influenza 1998; 346-57.

² Am J Epidemiol 1991; 133: 940-51.

กลุ่มเป้าหมาย วัคซีนใช้หวัดใหญ่ ปี 2566

- บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุข
- หญิงมีครรภ์ (4 เดือนขึ้นไป)
- คนอ้วน (>100 กก., BMI > 35)
- ผู้ป่วยทางสมอง ที่ช่วยเหลือตนเองไม่ได้
- ผู้มีโรคเรื้อรัง (COPD, asthma, Heart Disease , CVA, Renal Failure, DM, HIV , Thalassemia
- ผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป
- เด็กอายุ 6 เดือน – 2ปี

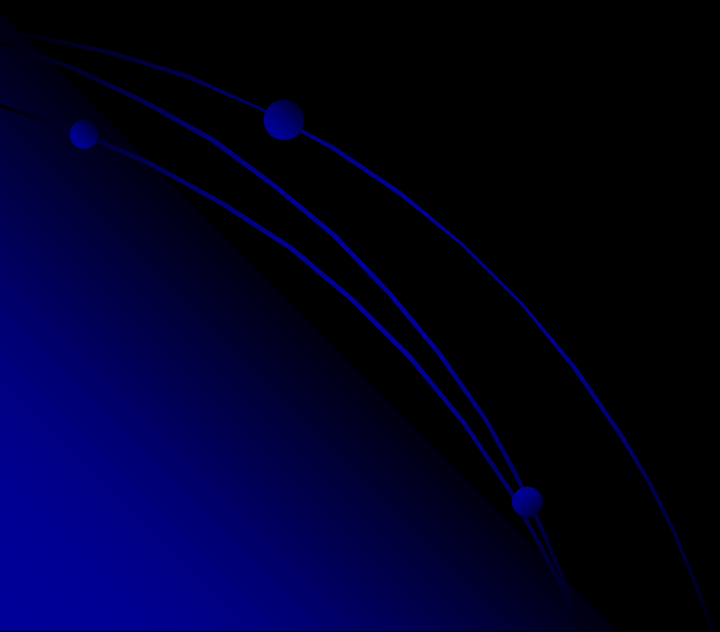


วัคซีนใช้หัดใหญ่ในแผนงาน EPI ปี พ.ศ. 2566

- จาก สปสช. : 4.3 ล้านโด๊ซ สำหรับประชาชนทั่วไปเริ่ม 15 พ.ค. 2565
: 100,000 โด๊ซ (NH) สำหรับหญิงตั้งครรภ์
- จากกรม คร. : 450,000 โด๊ซ สำหรับบุคลากรทางการแพทย์ (SH-4 strain)
- จาก ปกส. : 1.9 ล้านโด๊ซ ? (SH) สำหรับอายุ > 50 ปี (SH-3 or 4 strain)
- รวมทั้งสิ้น : 6.8 ล้านโด๊ซ (10% ของประชากรไทย) (ยกเว้นภาคเอกชน)

(ข้อมูลเบื้องต้นจาก สปสช. 2566 และกรมคร)

โรคไข้หวัดนก (A/H5N1)

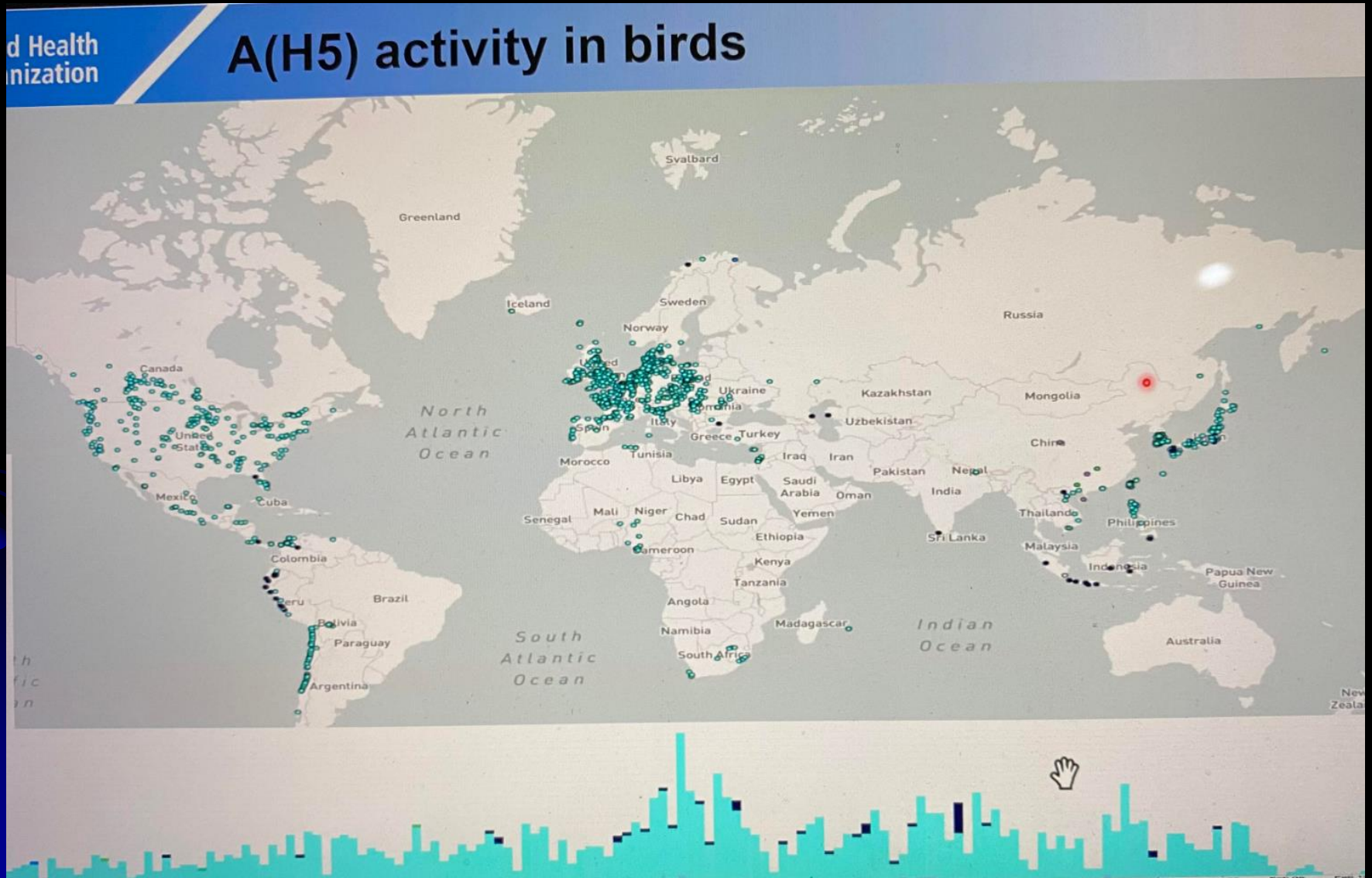


ไข้หวัดใหญ่ (Influenza)

มี 3 จำพวก

1. ไข้หวัดใหญ่ประจำปี , ตามฤดูกาล
 2. ไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ (ไข้หวัดนก , ไข้หวัดใหญ่หมู ฯลฯ)
 3. ไข้หวัดใหญ่ ระบาดใหญ่ (สเปนปีค.ศ.1918, ปี ค.ศ.2009)
-

H5N1 among Poultry & Birds:- 2022-23



ไกชน ไก่หลังบ้านและเปิดได้ทุ่งคือปัญหาใช้หัดนกของไทย



1000000000

kaichonsiam.com/, kaichonthailandfight.com/



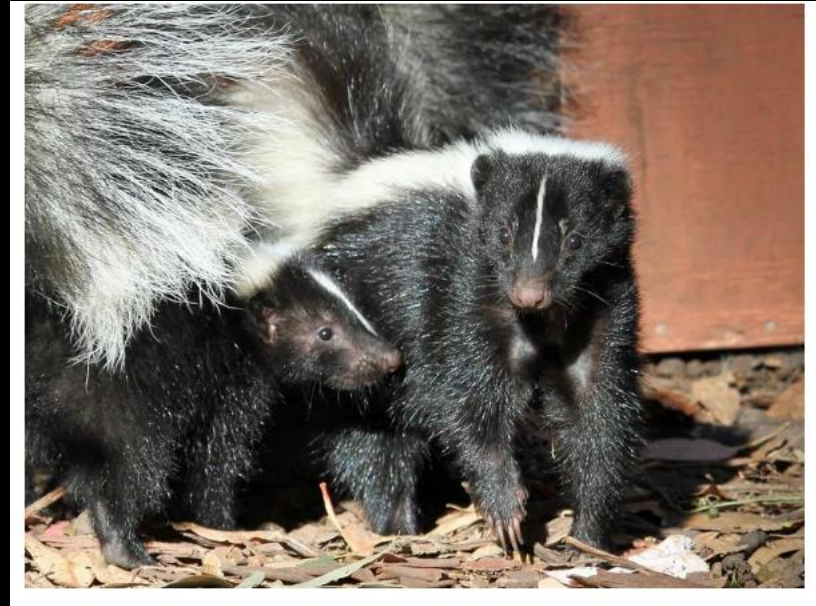
<https://ncaquaculture.org/>



<https://bit.ly/2jJoeNi>

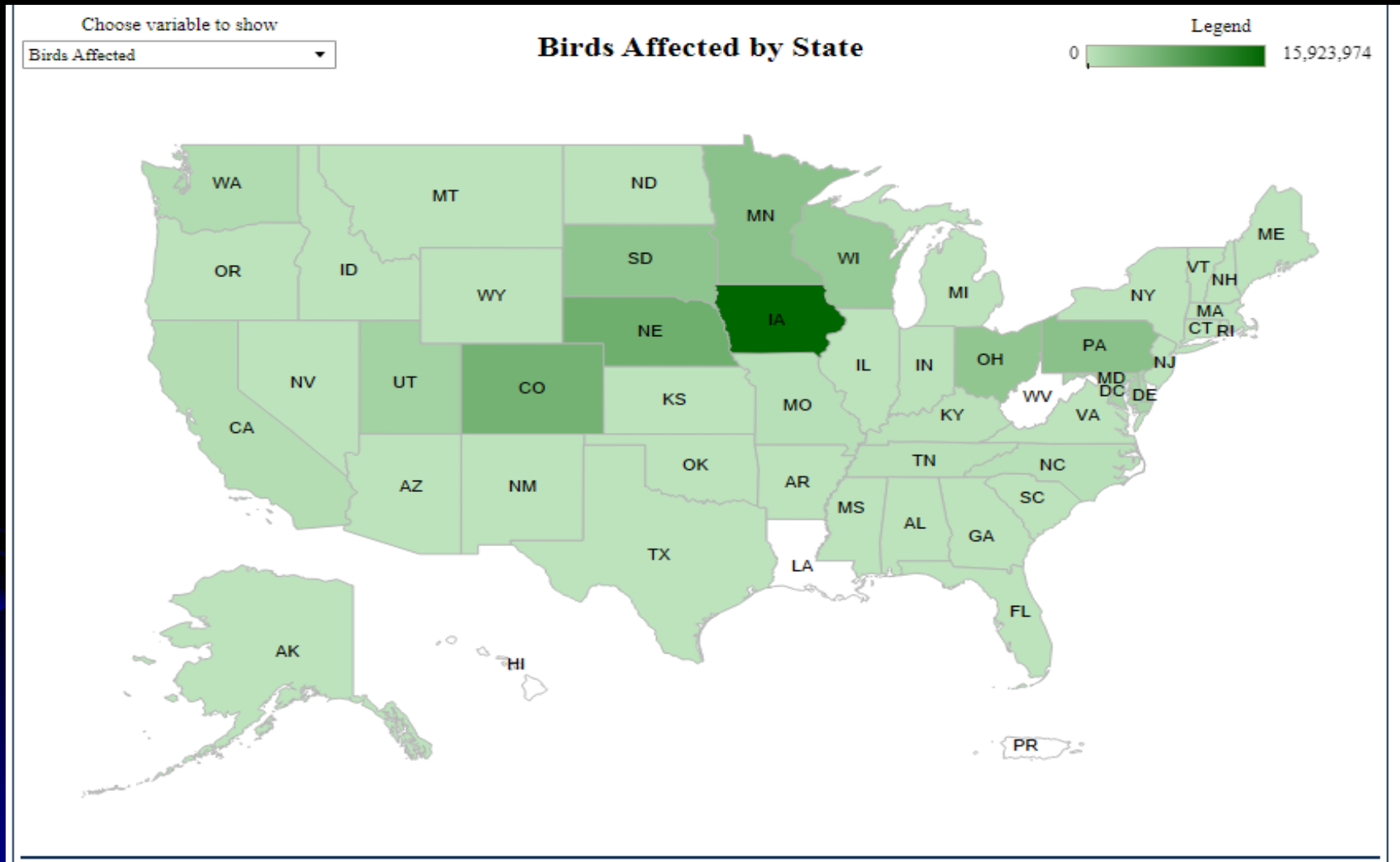


European scientists highlight worrisome H5N1 avian flu mutations (birds, mammals)



- In an updated assessment on H5N1 avian influenza, European health groups said though the risk to humans is still low,
- Worrisome signs include the appearance of certain mutations in circulating strains and mass animal mortality events that hint at a greater risk of spread among mammals.

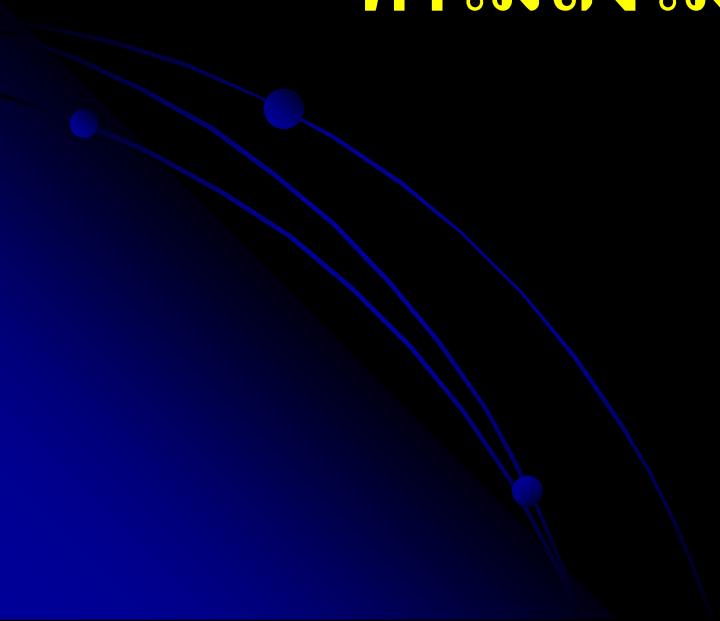
H5N1 in Poultry in USA (nearly all state) , Jan. 2023



<https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/animal-disease-information/avian/avian-influenza/hpai-2022/2022-hpai-commercial-backyard-flocks>

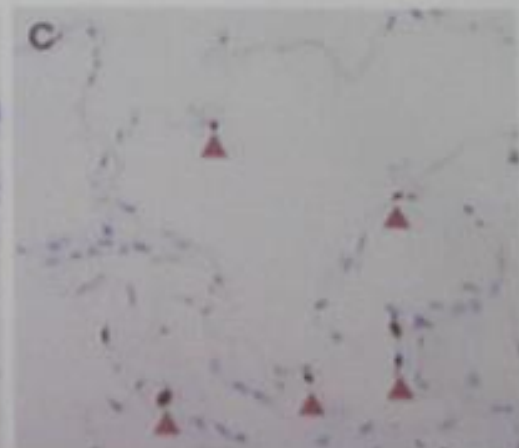
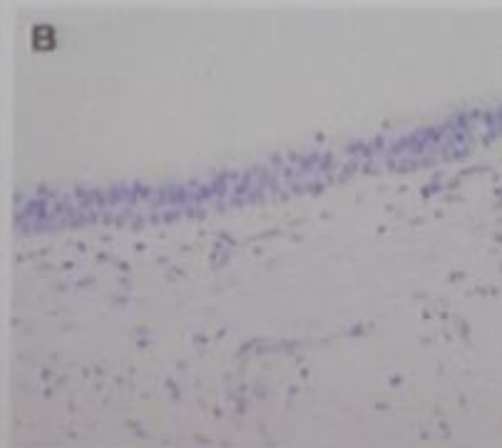
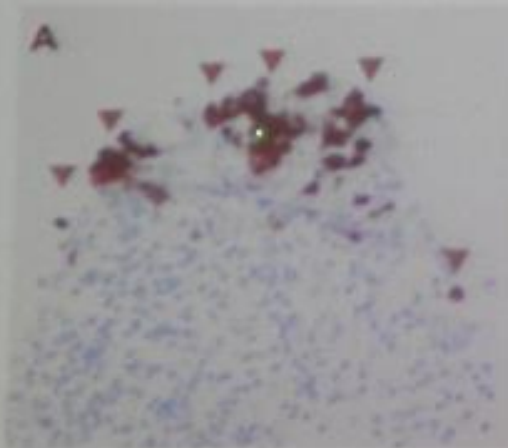
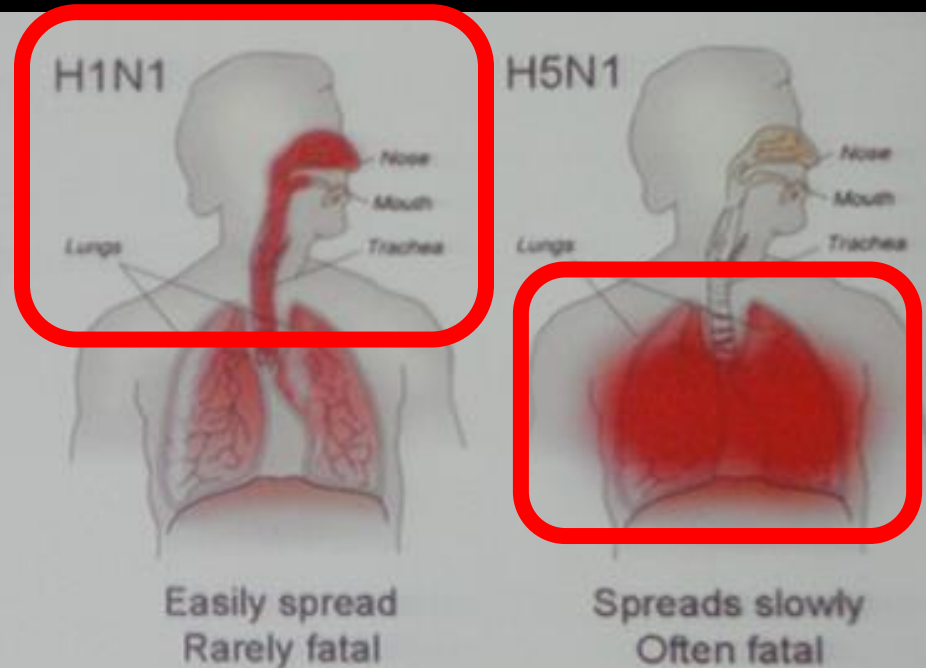
โรคใช้หวัดนกสายพันธุ์ต่างๆพบมาเกือบ 20 ปีแล้ว

ทำไมถึงไม่ระบาดกว้างขวางในคน



Receptor for Influenza Viruses (H1N1 VS H5N1)

- **Human** influenza viruses
 - bind to $\alpha 2-6$ receptors
 - Epithelial cells of upper resp tract
 - Usually mild disease
- **Avian** influenza viruses
 - bind to $\alpha 2-3$ receptors
 - Type 2 pneumocytes in lung
 - Severe pulmonary disease



Clinical Description of Influenza (H5N1) in Thailand (04-Dec 06)

Presentation at hospital (25 patients)

Fever, cough and dyspnea	100%
Sore throat	56%
Rhinorrhea	56%
Myalgia	48%
Diarrhea	40%
Abdominal pain	24%
Vomiting	16%

Transmission of Avian-Flu

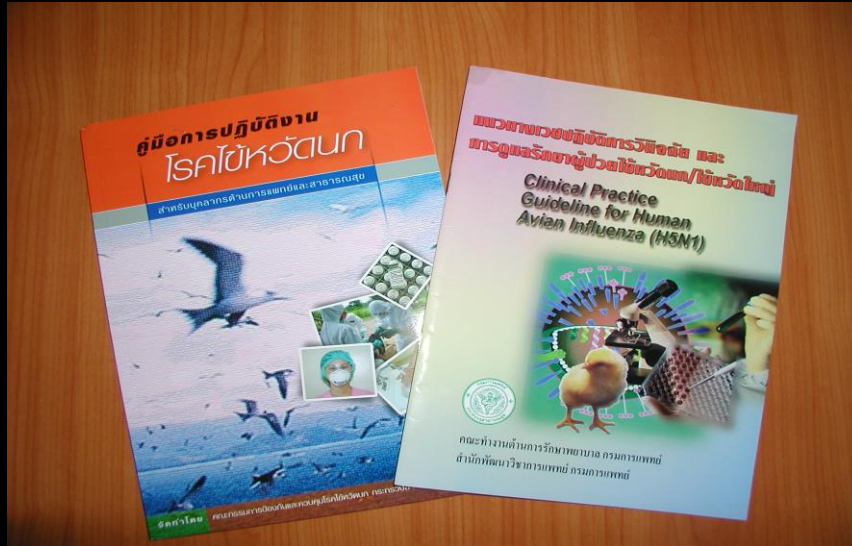
1. **Direct contact** with secretion esp. feces of poultry
2. **Indirect contact** from feed, water, equipment clothing
3. **Human-to-human** :- possible but low risk
4. **Mother to child transmission** (China-2007)

Seroprevalence of Antibodies to A/H5N1Virus among Residents of Villages with Confirmed Human H5N1 cases, Thailand 2004-5

- ☐ 4 provinces in Thailand
 - ☐ 901 subjects, median age 40 y (range 2 - 101)
 - ☐ Contact history - 68% with backyard poultry
 - 33.3% with sick / dead chickens(no PPE)
 - ☐ All are negative for H5N1 Neutralizing antibody.
 - ☐ No evidence of mild or asymptomatic H5N1 infection
-

(Dejpichai R, et al. # Abstract 021, options for the control Influenza V1,Toronto, Canada, 2007.)

การเตรียมคน-สถานที่-เวชภัณฑ์-ระบบ



"ไข้หวัดนก H5N1"ในคนรายแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา เมษ.2565



- Colorado and the US CDC reported the country's first human H5 infection, which involved a person working as culler on an infected commercial farm.
- Nasal sample tested positive for H5 influenza earlier this week, with results confirmed by the CDC on Apr 27.

(FLUVIEW-CDC. APRIL 29, 2021)



เด็กหญิงชาวกัมพูชาอายุ 11 ปี เป็นไข้หวัดนก H5N1

- เด็กหญิงมาจาก จ.Preay Veng (ทางตะวันออกของพนมเปญ)
 - อาการทางเดินหายใจวันที่ 16 ก.พ. 2566 มีการเฝ้าระวัง SARI
 - วันที่ 21 ก.พ. 2566 พบว่าเป็น A/H5N1
 - ผู้ป่วยเสียชีวิตในวันที่ 22 ก.พ. 2561
 - มีการสอบสวนโรคในคนและสัตว์ปีก
-

2nd case of H5N1 Avian Flu in Human in Cambodia, Feb.22,2023

- รายที่ 2 ของกัมพูชา (ติดเชื้อไม่มีอาการ) เป็นพ่อของผู้ป่วยรายแรก
 - **Cambodia CDC notifies a second case of avian influenza H5N1, 49 year old male from Prey Veng province, Cambodia, who was asymptomatic and a close contact of the first case.**
 - The case is the father of the first case who was notified yesterday (22 February 2023).
-

ยาต้านไวรัส : Avian Flu



1. สำหรับการรักษา

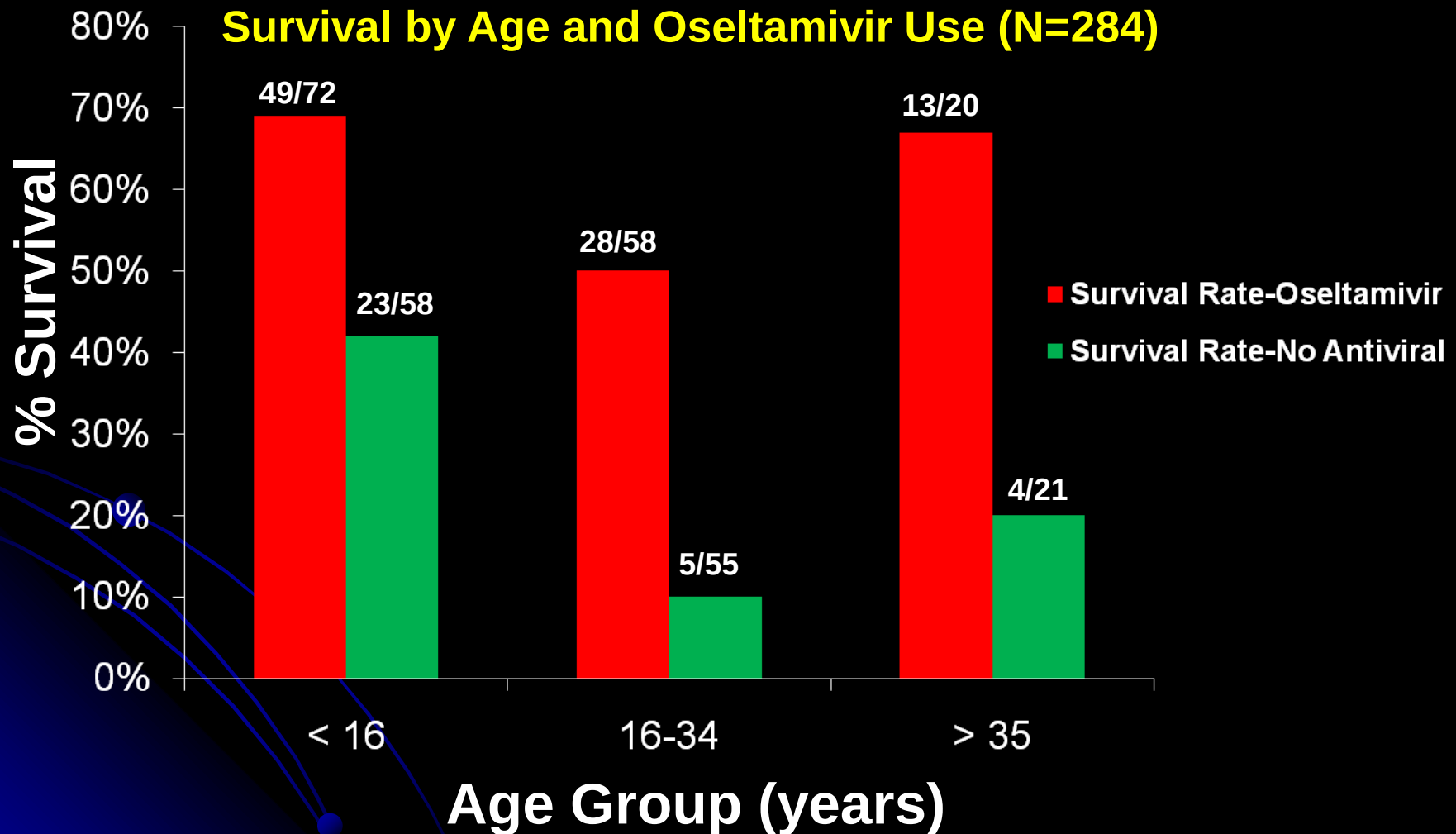
2. สำหรับการป้องกัน

Clinical Management of H5N1 Disease

Antiviral agents :-

- Treatment as early as possible, but treatment is warranted even with late presentation
 - **Oseltamivir is the drug of choice**
 - Modified regimen :- **“double dose”, longer duration, combination therapy** - No clinical data
 - Zanamivir-limited clinical data for treatment
 - Should collect respiratory samples for detection virus (at least pre-Rx, d 3-4, d 7-8)
-

Survival in H5N1 Patients by Age Oseltamivir Use



(Adisasmito W. JID 2010; 202:)

การใช้ยา Tamiflu® เพื่อป้องกันไข้หวัดนก

1. สัมผัสร่วมบ้าน สัมผัสใกล้ชิดผู้ป่วยยืนยันโรคไข้หวัดนก
2. บุคลากรทางการแพทย์ ที่สัมผัสผู้ป่วยที่ยืนยันโรคไข้หวัดนก โดยมิได้สวมใส่ PPE ที่เหมาะสม ภายใน 7 วันหลังสัมผัส
3. บุคลากรทำลายสัตว์ปีก ที่สัมผัสใกล้ชิด ทำลายสัตว์ปีกที่ยืนยันโรคไข้หวัดนกโดยมิได้สวมใส่ PPE ที่เหมาะสม ภายใน 7 วันหลังสัมผัส

ให้ Tamiflu เท่ากับขนาดรักษา x 10 วัน

การให้ยาป้องกันในกรณี “ก่อนสัมผัส” ในโรคไข้หวัดนก

ไม่แนะนำ

(แนะนำให้ใช้ PPE ที่เหมาะสมสำหรับบุคลากรทางการแพทย์
และผู้ทำลายสัตว์ ตลอดเวลา)

A/H5N1 Vaccines for Human Licensed for Use in the US.

Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	No Trade Name
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	No Trade Name
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	No Trade Name
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	No Trade Name
Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine	No Trade Name
Influenza Virus Vaccine, H5N1 (for National Stockpile)	No Trade Name
Influenza A (H5N1) Virus Monovalent Vaccine, Adjuvanted	No Trade Name
Influenza A (H5N1) Monovalent Vaccine, Adjuvanted	AUDENZ

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states>

Hospital Infection Control for Avian Flu

- Clear evidence of limited H-to-H transmission
- Patients under investigation, probable and confirmed cases should be managed in health-care facilities using
 - Standard (contact) precaution
 - Droplets precaution
 - Airborne precaution
- Recommendation need re-evaluate and update

Clinical Practice Guideline for Human Avian Flu



CPG โรคไข้หวัดนก:- ธ.ค.2560

Preparedness Plan for Avian Flu :- Thailand

1. Surveillance in human

- severe pneumonia (CAP)
- pneumonia among traveler from Middle East countries
- pneumonia in HCW's
- pneumonia in cluster

2. Surveillance in laboratory

3. Training in HCW's:- clinical management, IC,surveillance,PPE

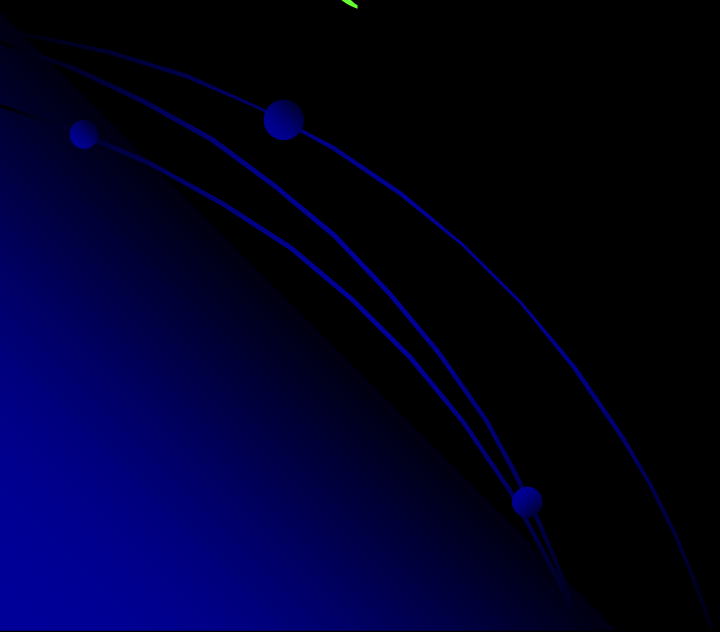
4. Personal hygiene

5. Risk assessment

6. Screening in-country entry (thermoscan : no benefit)

7. Surveillance of Avian Flu Virus in animal (poultry outbreak).

โรคไข้หวัดใหญ่ระบาดใหญ่ (Pandemic Influenza)



ไข้หวัดใหญ่ (Influenza)

มี 3 จำพวก

1. ไข้หวัดใหญ่ประจำปี , ตามฤดูกาล
 2. ไข้หวัดใหญ่ในสัตว์ (ไข้หวัดนก , ไข้หวัดใหญ่หมู ฯลฯ)
 3. ไข้หวัดใหญ่ ระบาดใหญ่ (สเปนปีค.ศ.1918, ปี ค.ศ.2009)
-

Influenza Pandemics in the 20th Century



1918: “Spanish Flu”

40-50 million deaths

H1N1



1957: “Asian Flu”

1 million deaths

H2N2



1968: “Hong Kong Flu”

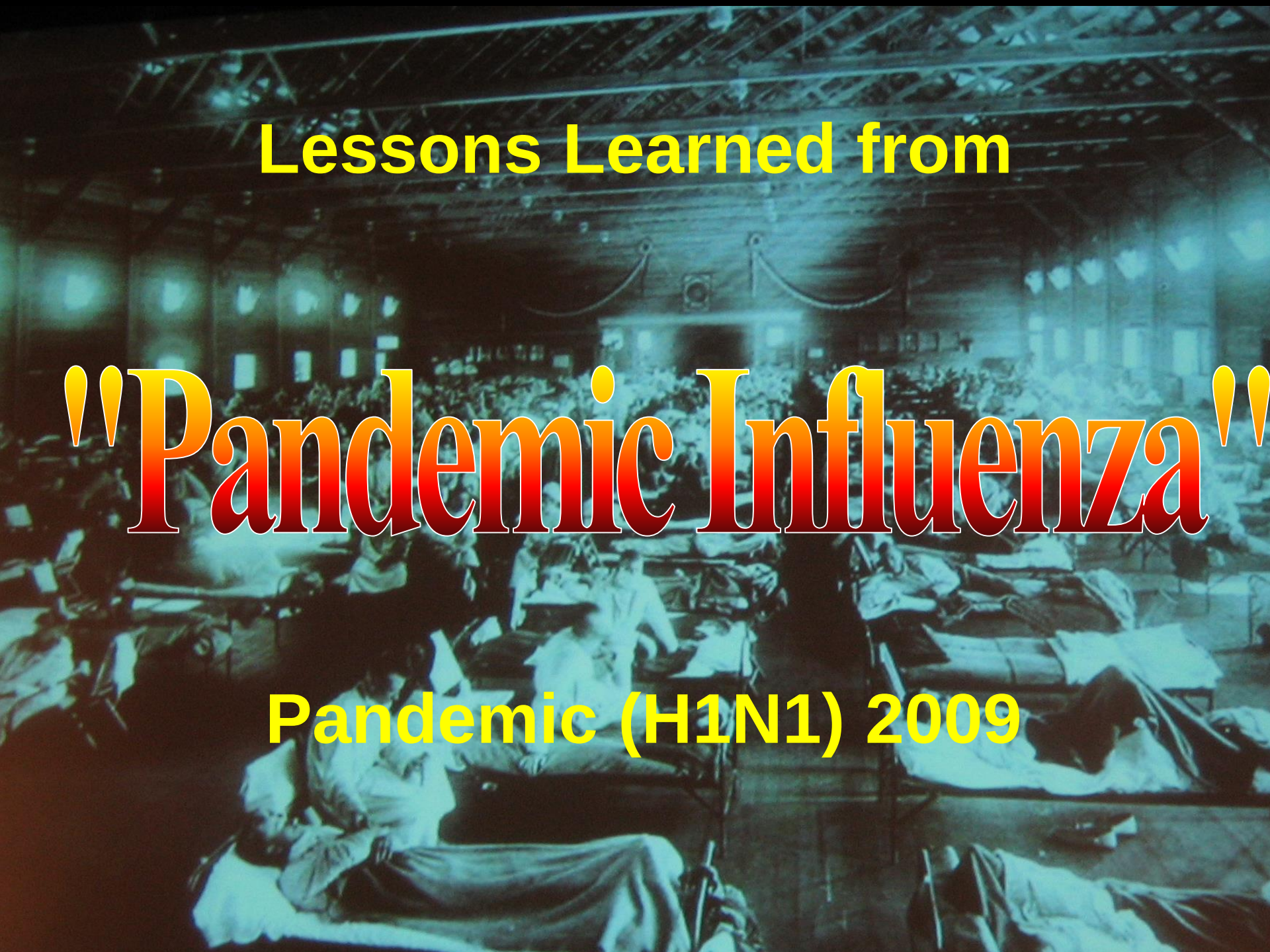
1 million deaths

H3N2



“ภาพสุด classic ของ Spanish Flu”

(ภาพจาก นพ.ประเสริฐ ทองเจริญ)

A historical black and white photograph of a crowded hospital ward. Numerous patients are lying in metal-framed beds arranged in rows. The room has a high ceiling with exposed wooden beams and several windows in the background. The overall atmosphere is one of a busy, early 20th-century medical facility.

Lessons Learned from

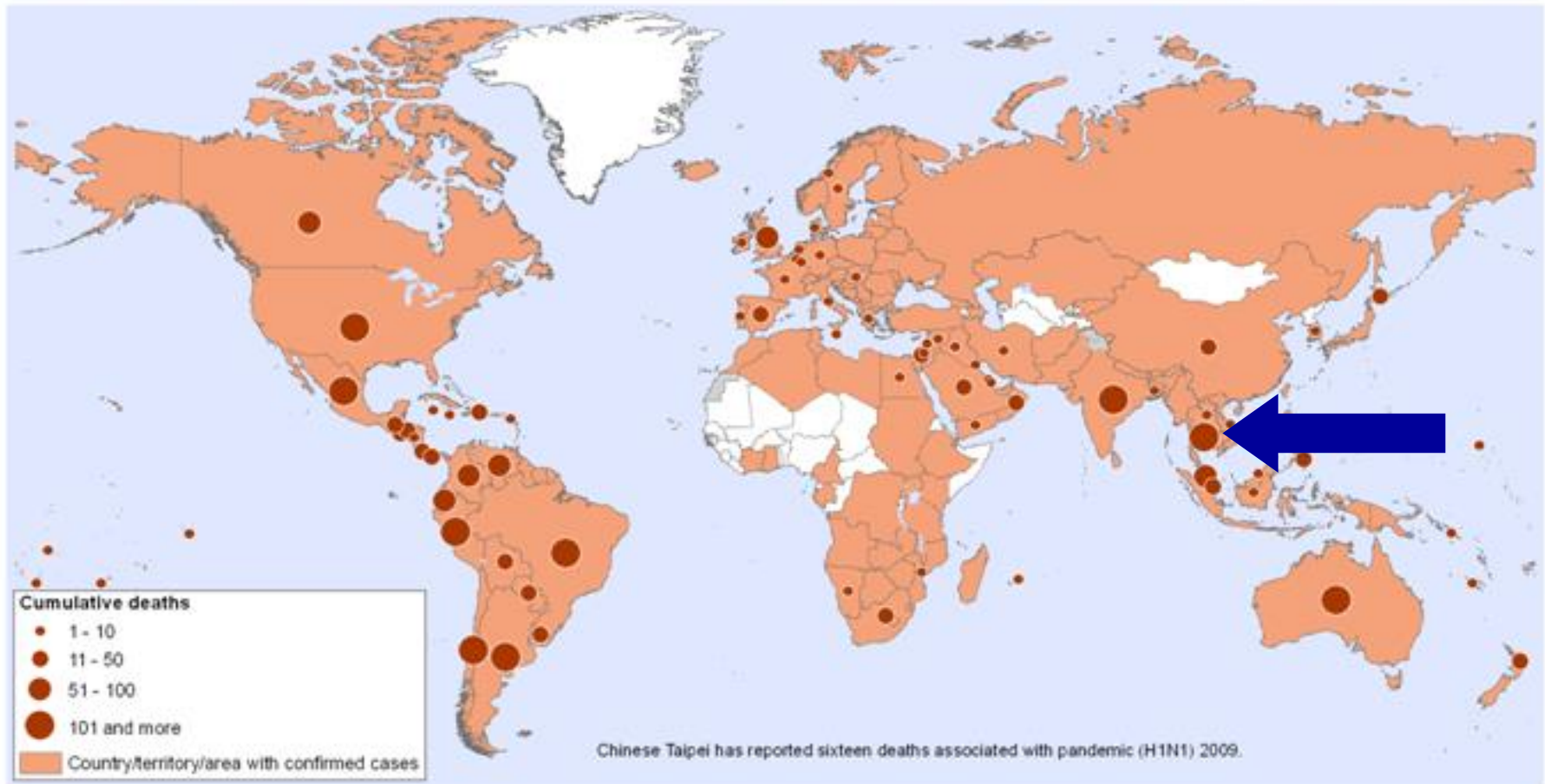
"Pandemic Influenza"

Pandemic (H1N1) 2009

Pandemic (H1N1) 2009

Status as of 27 September 2009

Countries, territories and areas with lab confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Map produced: 30 September 2009 07:54 GMT

Data Source: World Health Organization
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



World Health
Organization

© WHO 2009. All rights reserved

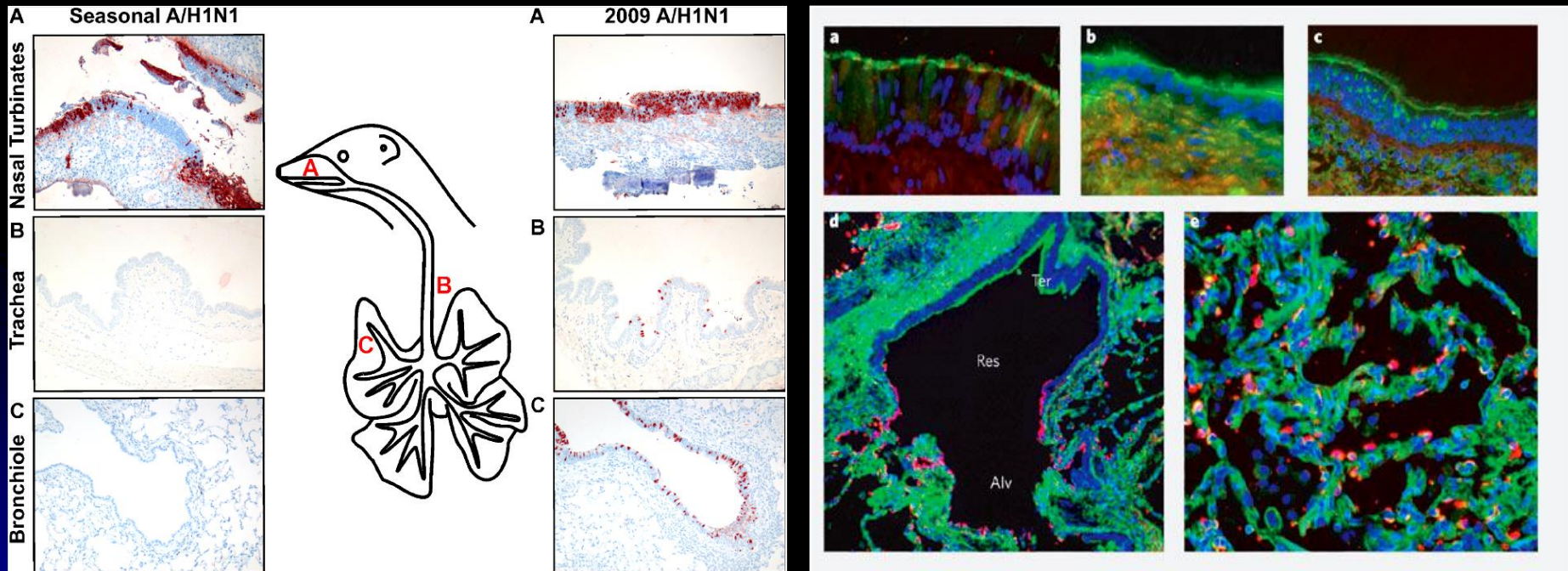
Thailand was the early and hardly hit by New H1N1 in Asia

Site of Influenza Virus Replication: Seasonal, Pandemic(H1N1) and Avian(H5N1)

Seasonal

Pandemic (H1N1)

Avian (H5N1)



Receptor of different influenza viruses

Possible Next Pandemic Flu Virus:- What virus?

- 1918 virus was “**an entirely Avian-like virus**”,
Due to mutation and adaptation. (how we know?)
 - 1957 and 1968 viruses were “**reassortment**”
among human flu virus and avian virus.
 - 2009 Pandemic flu virus was “**reassortment among swine virus and human flu virus**”
 - Re-emerging of **previous pandemic virus (eg. H2)**
-

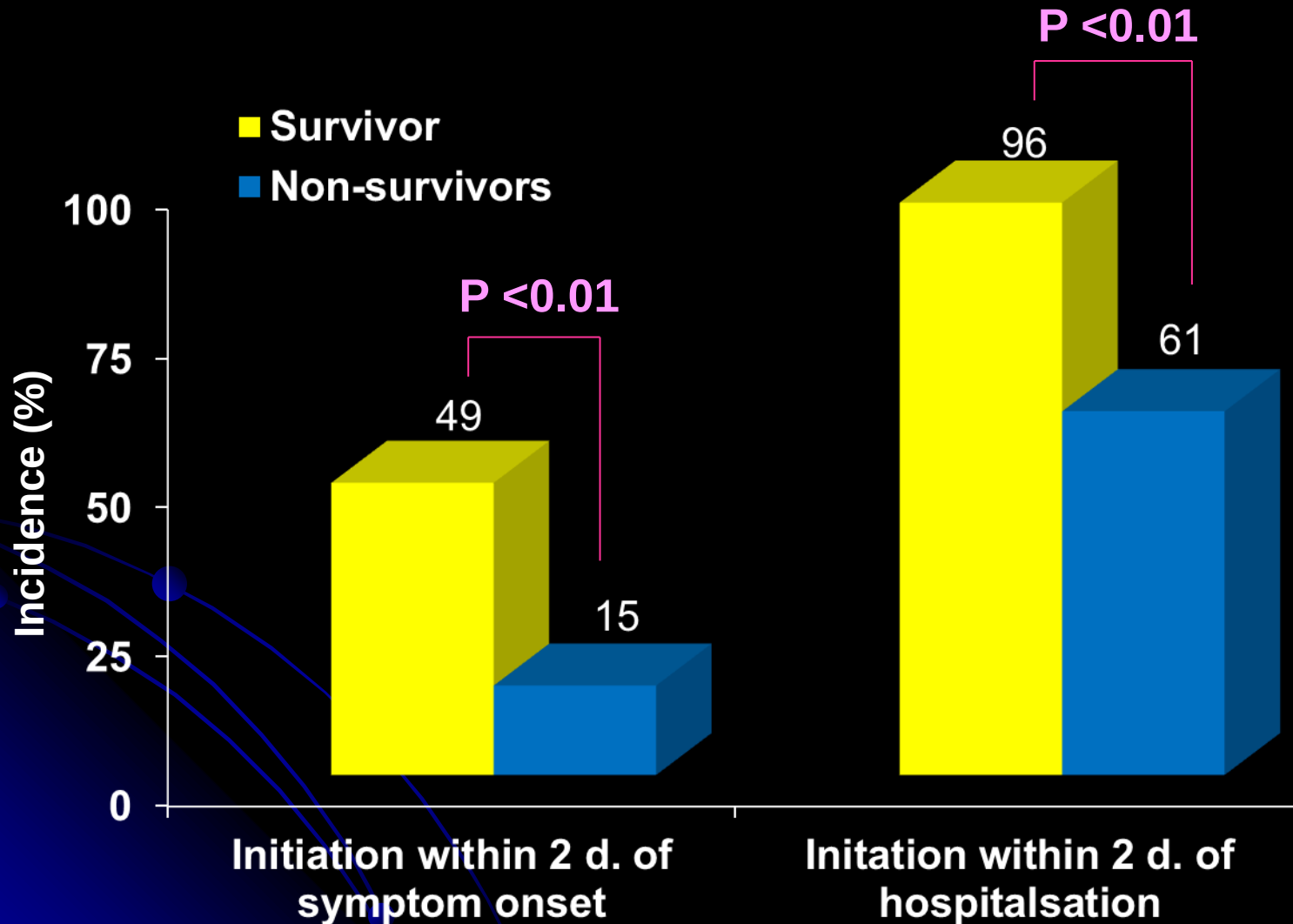
Prioritization of Pandemic Influenza Subtypes

Almost A subtype

- **Most highest priority is H5N1**
 - **Second highest priority is H2 or H7**
 - **Third highest priority is H9 or H6**
-

**(H2 is a mammalian strain,
currently circulating in the poultry in China)**

Hospitalized patients with pH1N1 2009 who survived were more likely to have oseltamivir early



(Lec et al. CID 2010; 50: 1498-504.)

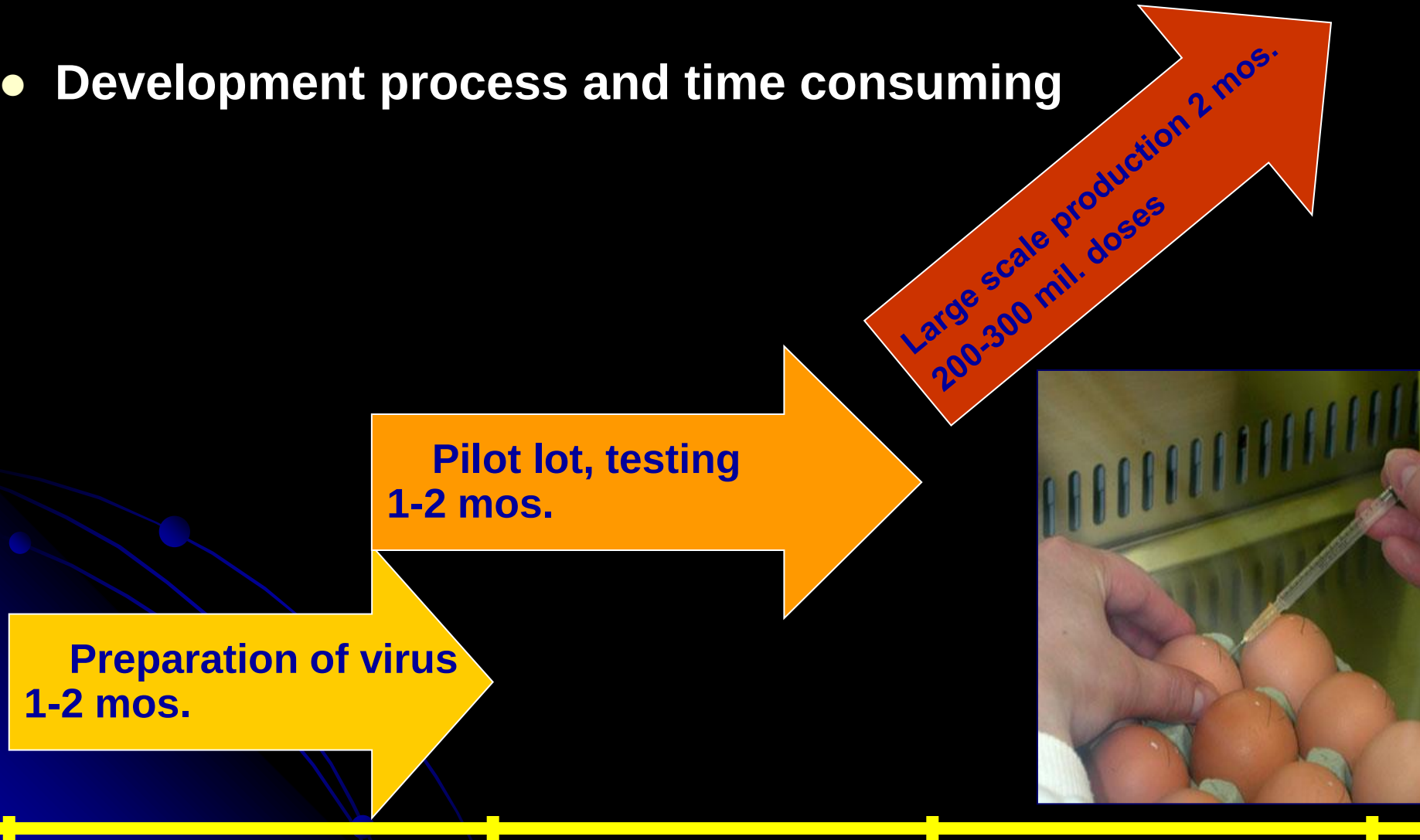


Pre-Pandemic Vaccine (H5)



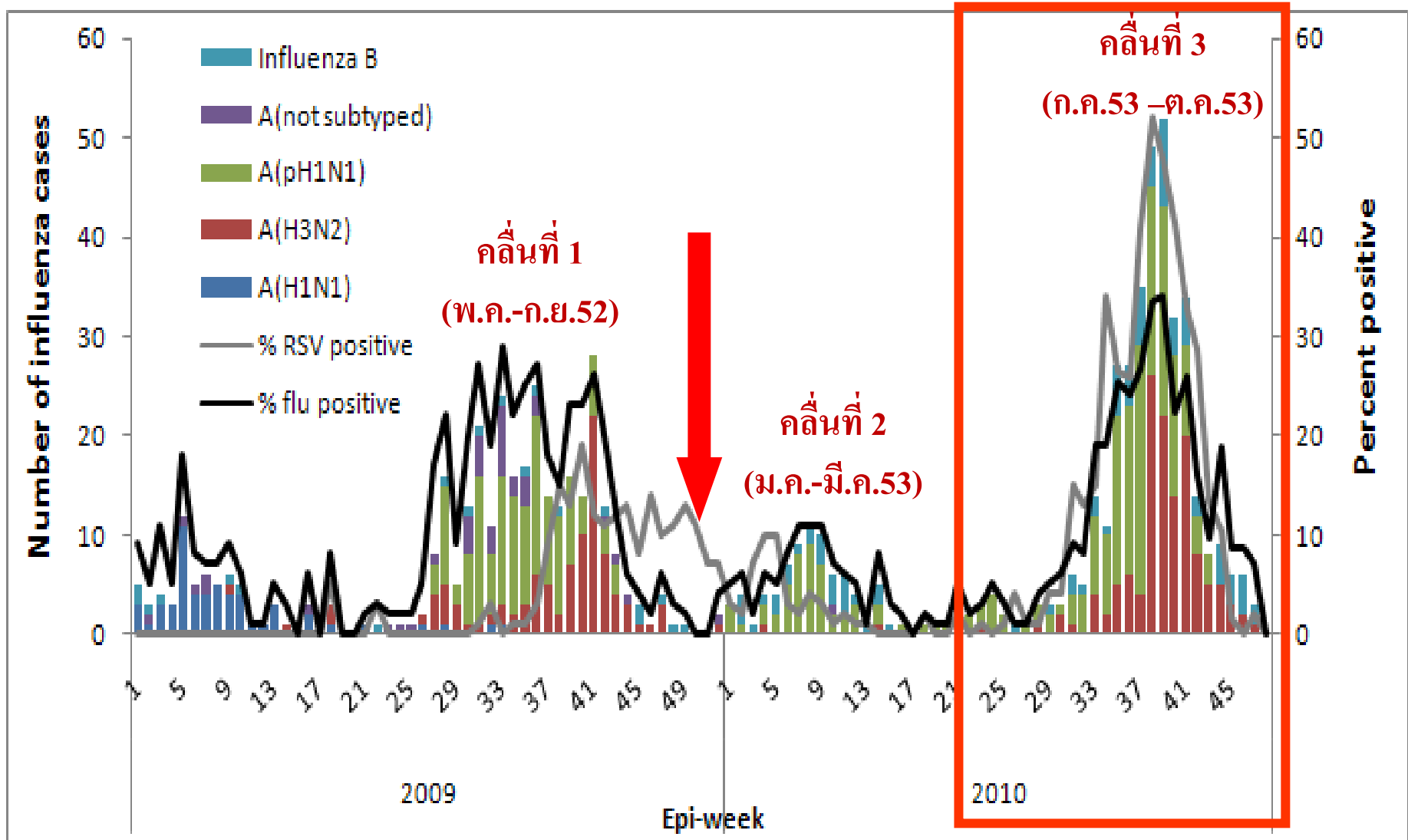
Pandemic Vaccine (H5N1)

- Development process and time consuming



POPULATION-BASED SURVEILLANCE FOR HOSPITALIZED PNEUMONIA IN SA KAEO AND NAKHON PHANOM

Figure 1. Influenza results by subtype and percent positive for influenza and RSV. Influenza subtyping is done by rRT-PCR at Thai NIH. (note: data in most recent week is often complete)



**Many scientist claimed that H9N2 will be the
most likely influenza pandemic threat**



Case Fatality Rate in Various Influenza Illnesses

- Seasonal influenza $\simeq$ 0.01 - 0.02%
- Pandemic H1N1-2009 influenza $\sim$ 0.1 - 1%
- Avian influenza H7N7 $\sim$ 0.1 - ??%
- Avian influenza H7N9 $\sim$ 20%
- Avian influenza H5N1 $\sim$ 40 - 60%

(Modified from Ann Intern Med online 4 June 2013.)

Strategy in Fighting for Next Pandemic Influenza from H5,H2,H7,H9.....

- There are 3 main strategies
 1. Surveillance - in animals
 2. Surveillance - in patients (human)
 3. Surveillance - in laboratory
-

All kinds of “Influenza” are.....

- ❖ **unpredictable** or difficult to predict of RNA virus in causing disease or severity of illness.
 - ❖ **Treatable** by antiviral agents.
 - ❖ **Preventable** by vaccines and health hygiene.
 - ❖ Can caused diseases in human, poultry and many mammals which **have health and economy impact.**
-