

# Antibody Response After Measles Immunization

CHURDCHOO ARIYASRIWATANA, MD, MPH\*,  
SIRIPEN KALAYANAROOJ, MD\*,  
SIRIMA PATTAMADILOK, MSc\*\*,

## Abstract

**Rationale :** Measles is still an important public health problem in Thailand despite measles vaccination being practiced since 1984. Vaccine failure is one of the suspected reasons for the high incidence of measles.

**Objective :** To study the seroconversion rate of 9-month-old infants and to study the antibody level in 18 month-old and 4 year-old children who had measles vaccination at 9 months of age.

**Material and Method :** Enrolled infants and children who attended the child health clinic for routine immunization at the Queen Sirikit National Institute of Child Health from March 1, 1994 to May 31, 1995. They were divided into 3 groups. Group A, 9 month-old infants who came for measles vaccination. Blood samples were drawn twice from these infants, before measles vaccination and 3 months later for measles antibody level. Group B and C were 18 month-old and 4-year-old children who came for their first and second DTP (Diphtheria, Tetanus, Pertussis vaccine) booster. One blood sample for measles antibody was drawn from the latter group of children. Measles antibody was determined by micro-neutralization technic at the National Institute of Health (NIH). The geometric mean antibody titer before and after measles vaccination was compared by using the paired *t*-test.

**Results :** There were 30, 31 and 34 infants/children in group A, B and C respectively. No significant measles antibody (NT antibody was less than 1 : 4) was detected in 93.5 per cent of 9-month-old infants. The seroconversion rate at 3 months after vaccination in group A children was 68.75 per cent while in group B, 9 months after vaccination it was 53.3 per cent. Ninety seven per cent of children in group C had NT antibody above 1 : 4. The geometric mean titer (GMT) of measles antibody in 9-month (before vaccination), 12-month, 18-month infants and 4 year old children was 1 : 2.5, 1 : 14.8, 1 : 8.2 and 1 : 73.8, respectively ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** Almost 70 per cent of vaccinees at 9 months of age had seroconversion to measles vaccine with GMT of 1 : 14.8 while fifty three per cent of 18 month old children had an average GMT of 1 : 8.2. The GMT of the two groups was significantly different ( $p < 0.05$ ). At 4 years of age almost all the children had NT antibody to measles with a GMT of 1 : 73.8 ( $p < 0.05$ ).

Vaccine failure is likely to be one factor responsible for the high incidence of measles after the introduction of measles vaccine into the Expanded Program of Immunization (EPI).

The authors suggest giving a booster dose of measles at 15 months of age to boost the antibody level before waning of measles antibody at 18 months old, in order to protect this group of children from contracting measles.

**Key word :** Measles Antibody, Vaccine Failure

**ARIYASRIWATANA C, KALAYANAROOJ S, PATTAMADILOK S**

**J Med Assoc Thai 2003; 86 (Suppl 3): S701-S706**

\* Department of Social Pediatrics, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok 10400, Thailand.

\*\* National Institute of Health (Virus Research Institute), Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi 11000, Thailand.

Measles is an important public health problem in Thailand because of the high morbidity rate. The reported incidence of measles is between 52.3 per 100,000 population to 93.67/100,000 population or total of more than 40,000 cases annually<sup>(1)</sup>. Infants and children who contracted measles suffered from the disease for more than a week and in some cases, especially those with undernutrition suffered more from the common complications of otitis media, pneumonia, diarrhea and encephalitis, which needed hospitalization. Death may occur in some children with a case fatality rate of 0.1-0.5 per cent. Malnutrition is another main sequelae usually found in those infants and children who recovered from measles with or without complications<sup>(2-4)</sup>.

In 1984, measles vaccination was introduced into the Expanded Program of Immunization (EPI) in Thailand for infants at 9 months of age<sup>(1)</sup>. The measles vaccine coverage increased from 8 per cent in 1984 to 51.5 per cent in 1987 and reached 90 per cent in 1995. In 1993, the incidence of measles was still very high (30.6 per 100,000 population), almost 18,000 cases or more, especially in infants under 5 years of age, mostly 2-3 years old<sup>(1)</sup>.

Similar to immunity after natural measles infection, live measles vaccine-induced immunity was thought to be life long. Vaccinees who subsequently developed measles were considered to be primary vaccine failures, defined as the failure of the initial vaccination to elicit an appropriate immune response; or secondary vaccine failure which refers to the occur-

rence of the disease in an individual previously shown to have measurable specific antibodies after vaccination<sup>(5-9)</sup>.

This study aimed to determine the level of measles antibody in children who already had measles vaccination at 9 months of age and the persistence of measles antibody after 9 months and 39 months of measles immunization.

### Objective

To study the seroconversion rate of 9-month-old infants and to study the antibody level in 18-month-old and 4-year-old children who had measles vaccination at 9 months of age (according to the EPI).

### MATERIAL AND METHOD

Infants and children who attended the child health clinic for routine immunization at the Queen Sirikit National Institute of Child Health from March 1, 1994 to May 31, 1995 were enrolled into the study after parental informed consent.

They were divided into 3 groups.

Group A, 9-month-old infants who came for measles vaccination. Measles vaccine or MMR II (Mumps-Measles-Rubella) vaccine (Merck Sharp and Dohm) was given to them. Blood samples were drawn twice from these infants, before measles vaccination and 3 months later for measles antibody level.

Group B and C were 18-month-old and 4-year-old children who had previously come to this clinic and were documented for measles or MMR vac-

cine and came to the clinic this time for first/second DTP booster. One blood sample for measles antibody was drawn from these children.

Measles antibody was determined by micro-neutralization test at the National Institute of Health.

Seroconversion was defined when the geometric mean titer (GMT) of measles antibody is  $> 1 : 4(8)$ .

Paired *t*-test and analysis of variance (ANOVA) were used for data analysis in the present study.

## RESULTS

There are 31, 30 and 34 infants and children in group A, B and C respectively. There were 45 boys and 50 girls, and the male to female ratio in group A, B and C was  $1 : 1.1$  respectively (Table 1).

The mean age of group A infants was 9.5 months, ranging from 8.3 months to 11.5 months.

The mean age of group B children was 18.7 months, ranging from 17.3 months to 20.8 months.

The mean age of group C children was 50.1 months, ranging from 45.9 months to 61.5 months.

Before vaccination, there was no significant measles antibody (less than  $1 : 4$ ) in 93.5 per cent of these 9-month-old infants. One infant had GMT of measles antibody between  $1 : 4 - 1 : 8$  and one had a very high GMT titer of  $1 : 256$  (Table 2).

The seroconversion rate (NT antibody to measles above  $1 : 4$ ) 3 months after measles vaccination in group A infants was 68.75 per cent. Among those who had seroconversion, 25 per cent had a high GMT more than  $1 : 64$  while 43.75 per cent had a GMT between  $1 : 4 - 1 : 16$ . Thirty-one per cent had NT antibody less than  $1 : 4$  (Table 2).

**Table 1. Number and sex of infants and children in the study group.**

	Group A	Group B	Group C
Male	14	15	16
Female	16	16	18
Total	30	31	34

The geometric mean of the antibody titer for group A was  $1 : 2.50$ . Sixteen children in group A came for the second serum. The geometric mean NT antibody for these 16 children was  $1 : 14.75$ . When restricted only to these 16 children who had two sera, the geometric mean titers were  $1 : 2.17$  and  $1 : 14.75$  before and after vaccination respectively ( $p < 0.05$ ). Among the 16 children with paired sera, 5 (31.25%) were found to have no seroconversion. Among the 5 non-seroconverters, one child had initial measles antibody higher than  $1 : 8$ , one child had antibody between  $1 : 4 - 1 : 8$ , and 3 children had antibody below  $1 : 4$ .

There were significant antibody levels to measles detected by NT antibody 3 months after measles vaccination. There were significantly low levels of measles antibodies in the 9 month old infants indicating that there was no significant maternal antibody left at 9 months of age. This waning maternal antibody in 9 month-old babies indicated that, it is appropriate to start the first dose of measles immunization at 9 months old<sup>(10)</sup>. Three months after measles vaccination, 68.75 per cent of group A babies had significant seroconversion, with an average GMT of  $1 : 14.8$ .

**Table 2 Geometric mean titer (GMT) of measles antibody and seroconversion in group A infants who received measles vaccination between 17 June 94-15 July 94.**

Geometric mean titer	Group A (9-month-old)			
	Before vaccination	%	3 months after vaccination	%
$< 1 : 4$	29	93.6	5	31.25
$1 : 4 - 1 : 8$	1	3.2	2	12.5
$> 1 : 8 - 1 : 16$	-	-	5	31.25
$> 1 : 16 - 1 : 32$	-	-	-	-
$> 1 : 32 - 1 : 64$	-	-	-	-
$> 1 : 64 - 1 : 128$	-	-	3	18.75
$> 1 : 128 - 1 : 256$	-	-	-	-
$> 1 : 256$	1	3.2	1	6.25
Total	31	100	16	100

**Table 3. GMT of measles antibody in group B (18-month-old) and group C (4-year-old) children who received measles vaccination between 14 September 93-4 March 94 and 4 July-30 September 92, respectively.**

	Group B (18-month-old)				Group C (4-year-old)			
	Measles vaccine	MMR vaccine	Total	%	Measles vaccine	MMR vaccine	Total	%
< 1 : 4	7	7	14	46.7	1	-	1	2.9
1 : 4 - 1 : 8	1	3	4	13.3	-	-	-	-
> 1 : 8 - 1 : 16	3	4	7	23.3	1	4	5	14.7
> 1 : 16 - 1 : 32	1	-	1	3.3	2	2	4	11.8
> 1 : 32 - 1 : 64	-	-	-	-	5	4	9	26.5
> 1 : 64 - 1 : 128	-	-	-	-	7	3	10	29.4
> 1 : 128 - 1 : 256	-	-	-	-	-	-	-	-
> 1 : 256	2	2	4	13.3	2	3	5	14.7
Total	14	16	30	100	18	16	34	100

Vaccine failure in group A was 31.3 per cent, all of them had interference from maternal antibody (Table 3).

In group B, 9 months after measles immunization, almost forty seven per cent (14 out of 30) had a low antibody level (GMT less than 1 : 4). Among those who had GMT of more than 1 : 4, forty per cent (12 out of 30) had GMT between 1 : 4 - 1 : 32, while 13.3 per cent (4 out of 30) had GMT more than 1 : 256. This revealed that almost half of the children in this group had waning of measles antibody significantly at 18 months-old compared to group C children, the antibody level was significantly higher in 97.05 per cent. This may have resulted from the natural booster of exposure to measles infection (Table 3).

## DISCUSSION

From the present study, 93.6 per cent of the children at 9 months of age had a low serum antibody to measles (NT antibody less than 1 : 4)(6-10).

Three months after a single dose of measles vaccination 68.75 per cent had significant seroconversion.

At 18 months of age, 53.3 per cent of the children had a significant level of antibody to measles.

At 48 months of age, 97 per cent of the children had a significant level of antibody to measles.

There was a significantly different level of NT antibody in the three groups of children. The lowest level of NT antibody was in the age group of 18 months old.

From the study, Trend of Measles in Thailand by C. Ariyasriwatana (unpublished data), the incidence of measles in Thai children was highest in children under 5 years of age. This figure may be related to vaccine failure and a high incidence of measles despite the vaccine coverage being quite high (more than 90%).

Vaccine failure(5,8) is likely to be one factor responsible for the high incidence of measles after the introduction of measles vaccine in EPI.

The authors suggest giving a booster dose of measles at 15 months of age, to boost the antibody level before the waning of measles antibody at 18 months of age, in order to protect this group of children from contracting measles(8,11).

## REFERENCES

1. Division of Epidemiology, Ministry of Public Health, Thailand. Annual and Weekly Epidemiological Report, 1983-2000.
  2. Gershon AA. Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed. Vol 2. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 1801-7.
  3. <http://www.cdc.gov/nip/diseases/measles/vac-chart.htm>.
  4. <http://www.cdc.gov/nip/diseases/measles/history.htm>.
  5. American Academy of Pediatrics. Measles. In : Peter G, ed. 1994 Red book. Report of the committee on Infectious Diseases. 23<sup>rd</sup> ed. Elk Grove village. IL; Am Acad of Pediatr: 2000: 308-32.
  6. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobson SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccine : A metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 62-6.
  7. Watson JC, Pearson JA, Markowitz LE, et al. An evaluation of measles revaccination among school-entry age children. *Pediatrics* 1996; 97: 613-8.
  8. Markowitz LE, Preblud SR, Five PE, Orenstein WA. Duration of live measles vaccine-induced immunity. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 101-10.
  9. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, et al. Vaccine safety datalink project : A new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997; 99: 765-73.
  10. Lolekha S, Phirom N, Isaraprasart S, et al. Measles Immunization in Thai children. *Ramathibodi Medical J* 1982; 4: 245-52.
  11. Aventis Pasteur (Thailand) Ltd. Measles. *Vaccinology News Letter* 2002; 6: 1-4.
-

## ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคหัดภายหลังจากการฉีดวัคซีน

เชิดชู อริยศรีวัฒนา, พบ, สม\*,

ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ, พบ\*, ศิริมา ปัทมดิลก, วทม\*\*

**หลักการและเหตุผล :** โรคหัดยังเป็นโรคหนึ่งที่มีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูงทั้ง ๆ ที่ได้มีการฉีดวัคซีนป้องกันหัด ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 นำศึกษาว่าภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคหัดแล้ว เด็กจะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคหัดได้หรือไม่

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาระดับภูมิคุ้มกันของโรคหัดในเด็กที่ได้รับวัคซีนป้องกันหัดเมื่ออายุ 9 เดือน และศึกษาระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคหัดในเด็กอายุ 18 เดือน และอายุ 4 ปี ผู้ซึ่งได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดเมื่ออายุ 9 เดือน

**วัสดุและวิธีการ :** เก็บข้อมูลจากเด็กที่มารับการตรวจสุขภาพและรับการฉีดวัคซีนที่คลินิกสุขภาพเด็ก ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ระหว่างวันที่ 1 มีนาคม 2537 ถึงวันที่ 31 พฤษภาคม 2538 โดยแบ่งเด็ก เป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่ม A เป็นเด็กอายุ 9 เดือน ที่มารับวัคซีนป้องกันโรคหัด ได้เจาะเลือด เด็กกลุ่มนี้ 2 ครั้ง ครั้งแรกก่อนได้รับวัคซีนหัด และครั้งที่ 2 ภายหลังการฉีดวัคซีนหัดไปแล้ว 3 เดือน

ส่วนกลุ่ม B และ C ได้แก่เด็กอายุ 18 เดือน และ 4 ปี ที่มารับวัคซีนกระตุ้นคอตีบ บาดทะยัก ไอกรนและโปลิโอ ครั้งที่ 1 และ 2 ตามลำดับ โดยเด็กกลุ่มนี้ มีบันทึกว่าได้รับวัคซีนป้องกันหัดเมื่ออายุ 9 เดือน โดยเจาะเลือดในเด็ก 2 กลุ่มนี้ 1 ครั้ง เพื่อตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อโรคหัด โดยวิธี microneutralization ที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ โดยเปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันของแต่ละกลุ่มโดยใช้ paired t-test

**ผลการศึกษา :** เด็กที่เข้าร่วมโครงการมี 30, 31 และ 34 คน ในกลุ่ม A, B และ C ตามลำดับ ในกลุ่ม A เด็ก 93.5% มีระดับภูมิคุ้มกันโรคหัดต่ำกว่า 1 : 4 แต่ภายหลังฉีดวัคซีนป้องกันหัดไปแล้ว 3 เดือน พบว่าเด็กมีภูมิคุ้มกันหัดมากกว่า 1 : 4 เป็นจำนวน 68.75% ในกลุ่ม B เด็ก 53.3% ระดับภูมิคุ้มกันต่อหัดมากกว่า 1 : 4 และในกลุ่ม C พบว่าเด็ก 97.1% มีระดับภูมิคุ้มกันต่อหัดมากกว่า 1 : 4 ค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของระดับภูมิคุ้มกันต่อหัดในกลุ่ม A ก่อนฉีดวัคซีนหัด หลังฉีดวัคซีนหัดและในกลุ่ม B, C เท่ากับ 1 : 2.5, 1 : 14.8, 1 : 8.2 และ 1 : 73.8 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

**สรุป :** เด็กที่ได้รับวัคซีนหัดเมื่ออายุ 9 เดือนนั้น 68.75 เปอร์เซ็นต์ มีระดับภูมิคุ้มกันต่อหัดเพิ่มขึ้น โดยมีค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของระดับ NT antibody 1 : 14.8 ส่วนเด็กกลุ่มอายุ 18 เดือน 53 เปอร์เซ็นต์ มีระดับภูมิคุ้มกันต่อหัด เฉลี่ย 1 : 8.2 ซึ่งระดับภูมิคุ้มกันต่อหัดของเด็ก 2 กลุ่มนี้แตกต่างกันอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในเด็กกลุ่มอายุ 4 ปี เกือบทั้งหมด (97%) มีระดับภูมิคุ้มกันต่อหัด โดยมีค่าเฉลี่ย ของ NT antibody เท่ากับ 1 : 73.8 ซึ่งแตกต่างจากทั้ง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

ฉะนั้น การที่ยังมีอุบัติการณ์ของโรคหัดสูงภายหลังได้เริ่มการฉีดวัคซีนป้องกันหัดให้แก่เด็กทั่ว ประเทศแล้ว อาจเกิด เพราะภูมิคุ้มกันโรคหัดลดลงมากในช่วงอายุ 18 เดือน จึงขอเสนอแนะให้ฉีดวัคซีนซ้ำอีกครั้งเมื่อเด็กอายุ 15 เดือน เพื่อให้เด็กมีระดับภูมิคุ้มกันเพียงพอต่อการป้องกันโรคหัด

**คำสำคัญ :** วัคซีนป้องกันหัด, ภาวะหลังได้รับวัคซีนที่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคหัด

เชิดชู อริยศรีวัฒนา, ศิริเพ็ญ กัลยาณรุจ, ศิริมา ปัทมดิลก

จดหมายเหตุมหาวิทยาลัย ๒546; 86 (ฉบับพิเศษ 3): S701-S706

\* กลุ่มงานเวชกรรมสังคม, สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี, กรุงเทพฯ ๑ 10400

\*\* สถาบันวิจัยไวรัส, กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์, ถนนพหลโยธิน 11000