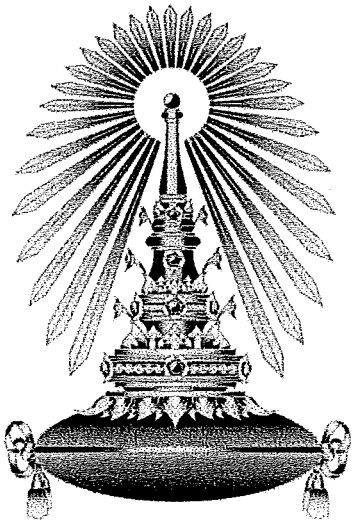


รายงานการวิจัย ฉบับสมบูรณ์ เรื่อง

ผลระยะยาวของการให้วัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ หรือไร้เซลล์ในเด็กทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนไอกรนขณะตั้งครรภ์

Long term effect of whole cell or acellular pertussis immunization in infants born to mothers who received pertussis vaccine during pregnancy

โดย

อาจารย์ ดอกเตอร์ แพทย์หญิง ณศมน วรรณลภากร และคณะ

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้ ปะเภทเงินอุดหนุนการวิจัยจากรัฐบาล

พ.ศ.๒๕๖๑

กิตติกรรมประกาศ

ทางคณะผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณคณะกรรมการ และเจ้าหน้าที่ที่มีส่วนเกี่ยวข้องในการพิจารณาเพื่อให้งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้ ประเภทเงินอุดหนุนการวิจัยจากรัฐบาลประจำปีงบประมาณ ๒๕๖๑ (ทุนอุดหนุนการวิจัยจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) ขอขอบพระคุณที่ให้โอกาสคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาในสิ่งที่น่าสนใจ และมีประโยชน์อย่างมากต่อประเทศไทย ทั้งยังเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้งานวิจัยของประเทศที่มีความก้าวหน้า ทำให้ได้มีโอกาสผลิตทั้งองค์ความรู้ และบุคลากรที่มีคุณค่า ซึ่งในที่สุดแล้วงานวิจัยนี้ได้รับโอกาสและประสบความสำเร็จและยังได้รับการสนับสนุนบางส่วนจาก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย บริษัท เอ็มเค เรสโตรองต์ กรุ๊ป จำกัด (มหาชน) และ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

งานวิจัยชิ้นนี้จะสำเร็จไม่ได้หากขาดการสนับสนุนจากบุคลากรและหน่วยงานต่างๆ ดังต่อไปนี้ คือ บุคลากร นักวิทยาศาสตร์ นิสิตปริญญาโทและปริญญาเอกภายในศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทุกท่าน ที่เล็งเห็นถึงคุณค่าของงานวิจัย และมีส่วนช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา รวมถึงอาสาสมัครเด็กและผู้ปกครองทุกๆ ท่านที่ยินยอมให้นำตัวอย่างมาใช้ในการศึกษา เพราะถ้าหากขาดการยินยอมนี้แล้วงานวิจัยที่มีประโยชน์นี้คงไม่เกิดขึ้น

ข้าพเจ้าผู้อำนวยการแผนงานขอกราบขอบพระคุณจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้โอกาสข้าพเจ้าได้ทำงานวิจัยที่ข้าพเจ้าสนใจ นอกจากนี้ทางคณะผู้วิจัยยังได้รับการสนับสนุนต่างๆไม่ว่าจะเป็นไปในลักษณะของเครื่องมือ สารเคมี หรือแม้แต่กำลังใจจากผู้ร่วมงาน และองค์กรต่างๆอีกมากมาย ซึ่งอาจจะกล่าวไม่หมดในที่นี้ หากขาดการสนับสนุนต่างๆเหล่านี้อาจจะทำให้งานวิจัยนี้ไม่สามารถประสบความสำเร็จได้ ทางคณะผู้วิจัยขอกราบขอพระคุณมา ณ โอกาสนี้

บทคัดย่อ

โรคไอกรน (Pertussis) เป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อ *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) ติดต่อโดยการไอ จาม โรคนี้พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ อาการแสดงนั้นมีได้หลากหลายตั้งแต่ไม่แสดงอาการ มีอาการไอเรื้อรัง หรือมีอาการไอร่วมกับภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะอื่นๆของร่างกาย ซึ่งอาจรุนแรงมากจนเสียชีวิต โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี ถึงแม้ว่าวัคซีนป้องกันโรคไอกรนซึ่งมีใช้ทั่วโลกมานานกว่า 50 ปีแล้วนั้นจะสามารถทำให้อัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้ลดลงอย่างชัดเจน แต่โรคไอกรนก็ยังไม่หมดไป ยังพบได้ในหลายประเทศและมีอัตราการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นในช่วง 4-5 ปีที่ผ่านมา ปัจจุบันการป้องกันเด็กทารกจากเชื้อไอกรน คือการให้วัคซีนในมารดาขณะที่ตั้งครรภ์ มีการศึกษาพบว่าภูมิต้านทานของมารดาอาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันในทารก แต่ยังไม่เคยมีการเปรียบเทียบระหว่างทารกที่ได้รับวัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ กับชนิดไร้เซลล์ว่า มีการตอบสนองที่แตกต่างกันหรือไม่ และผลกระทบนั้นคงอยู่นานเพียงใด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิก เพื่อติดตามผลระยะยาวตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 2-3 ปี ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนไอกรนในขณะตั้งครรภ์ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ในช่วงปี พ.ศ. 2558-2561 โดยทารกจะได้รับวัคซีนแบบวัคซีนรวม คอตีบ-ไอกรนชนิดไร้เซลล์-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี-เยื่อหุ้มสมองอักเสบฮิบ-โปลิโอ (6 โรค) หรือ วัคซีนรวม คอตีบ-ไอกรนชนิดเต็มเซลล์-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี-เยื่อหุ้มสมองอักเสบฮิบ (5 โรค) ที่อายุ 2 4 6 และ 18 เดือน นอกจากนี้ยังมีทารกกลุ่มเปรียบเทียบ คือกลุ่มที่มารดาไม่ได้รับวัคซีนไอกรนขณะตั้งครรภ์ และทารกได้รับวัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ จำนวน 50 คน เพื่อใช้เป็นกลุ่มเปรียบเทียบกับทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนขณะตั้งครรภ์ ทารกทุกรายจะได้รับการตรวจติดตามและฉีดวัคซีนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้วิจัยจะทำการตรวจหา antibody ชนิด IgG ต่อโปรตีนของเชื้อไอกรน ได้แก่ Pertussis toxin (PT), Filamentous hemagglutinin (FHA) และ pertactin (PRN) โดยวิธี Enzyme Linked Immunoassay (EIA) โดยใช้ commercial available kits โดยการตรวจโดยวิธีมาตรฐานตามที่บริษัทผู้ผลิตกำหนดไว้

ผลการศึกษาพบว่า ทารกที่ได้รับวัคซีนไอกรนชนิดไร้เซลล์มีระดับ antibody ชนิด IgG ต่อ PT FHA และ PRN สูงกว่าทารกที่ได้รับวัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ เมื่ออายุ 7 เดือน และเมื่อติดตามต่อไปที่อายุ 19 และ 24 เดือน พบว่าระดับ antibody ชนิด IgG ต่อ PT ไม่ต่างกัน แต่ ระดับ antibody ชนิด IgG ต่อ FHA และ PRN ยังคงสูงกว่าอยู่ เมื่อศึกษาเปรียบเทียบในกลุ่มทารกที่ได้รับวัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ พบว่าทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนไอกรนในขณะตั้งครรภ์ มีระดับ antibody ชนิด IgG ต่อ PT ต่ำกว่าทารกที่คลอดจากมารดาที่ไม่ได้รับวัคซีนไอกรนในขณะตั้งครรภ์ เมื่ออายุ 7 19 และ 24 เดือน แสดงให้เห็นว่าผลของการรับวัคซีนขณะตั้งครรภ์ยังคงอยู่จนถึงอายุ 2 ปี

Abstract

Background:

Pertussis vaccination in pregnant women is a strategy currently recommended to foster passive maternal immunity and minimize severe complications from pertussis in not yet completely vaccinated infants. However, the potential interference of maternal antibodies on the development of infant antibody responses induced by childhood whole cell pertussis (wP) and acellular pertussis (aP) vaccination is not well-defined.

Methods:

This randomized controlled trial (NCT02408926) followed healthy term infants born to tetanus diphtheria acellular pertussis (Tdap)-vaccinated mothers at a tertiary care hospital in Thailand between 2015-2018. Infants were randomized to receive either acellular pertussis (aP)-containing vaccine (DTaP-IPV-Hib-HepB) or wP-containing vaccine (DTwP-HepB-Hib) at 2, 4, 6 and 18 months of age. A comparison group comprised of wP-vaccinated children born to unvaccinated mothers. Antibody levels against pertussis toxin (PT), filamentous haemagglutinin (FHA) and pertactin (PRN) were evaluated at month 2 (pre-priming), month 7 (post-priming), month 18 (pre-booster), month 19 (one-month post-booster) and month 24 (six-month post-booster) using commercial enzyme-linked immunosorbent assays.

Results:

In the presence of Tdap-induced maternal antibodies, infants vaccinated with aP-containing vaccines possessed significantly higher antibody levels ($p<0.001$) against all three *B. pertussis* antigens post priming compared to infants who received wP-containing vaccines. At one and six months post-booster, anti-PT levels were similar, whereas anti-FHA and anti-PRN levels were still significantly higher in the aP group. Significantly higher anti-PT levels ($p<0.001$) were detected among wP-vaccinated infants born to unvaccinated mothers compared to wP-vaccinated infants of Tdap-vaccinated mothers at post priming, one and six months post-booster.

Conclusions:

Maternal Tdap immunization can reduce the antibody responses in infants vaccinated with wP vaccines. This effect still persisted for anti-PT at the age of two years.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
Abstract	ค
สารบัญเรื่อง	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญภาพ	ฉ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย	ช
ส่วนประกอบเนื้อเรื่อง	
บทนำ (Introduction)	1
เนื้อเรื่อง (Main body)	4
อภิปราย/วิจารณ์ (Discussion)	14
สรุปผลการวิจัย	17
ส่วนประกอบตอนท้าย	
บรรณานุกรม	18
ประวัตินักวิจัยและคณะ	22

สารบัญตาราง

สารบัญรูป

		หน้า
รูปที่ 1	The consort flow diagram	9
รูปที่ 2	Kinetics of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG	11
รูปที่ 3	Geometric mean concentrations of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG	12

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อที่ใช้ในการวิจัย

คำย่อ	ความหมาย
aP	Acellular pertussis vaccine
B. pertussis	*Bordetella pertussis*
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bOPV	Bivalent OPV
°C	Degrees Celsius
dT	Reduced dose of diphtheria-Tetanus toxoid
DT	Diphtheria Toxoid
DTaP	Diphtheria-Tetanus toxoid-acellular pertussis
DTwP	Diphtheria-Tetanus toxoid-whole-cell pertussis
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPI	Expanded Program on Immunization
FHA	Filamentous Hemagglutinin
GA	Gestational age
gm	Gram (s)
GMC	Geometric Mean Concentration
HB	Hepatitis B
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
Hib	*Haemophilus influenzae* type b
IgG	Immunoglobulin G
IPV	Inactivated Polio Vaccine
IRB	Institutional Review Board
IU	International Units
JE	Japanese Encephalitis
KCMH	King Chulalongkorn Memorial Hospital
kg	Kilogram (s)
Lf	Limit of flocculation unit
LLOQ	Lower Limit of Quantification
ml	Millilitre (s)
MMR	Measles-Mumps and Rubella
PRN	Pertactin
PT	Pertussis Toxin
SD	Standard deviation
Tdap	Tetanus toxoid-reduced dose of diphtheria toxoid and acellular pertussis
TT	Tetanus Toxoid
vs	*versus*
wP	Whole cell pertussis vaccine
µg	Microgram (s)

1. Introduction

Pertussis is a highly contagious respiratory disease that is difficult to control despite decades of worldwide vaccination implementation. Unvaccinated or incompletely vaccinated infants are at the highest risk for severe outcomes including respiratory failure, encephalopathy and death.[1] Current efforts to protect young infants include immunization during pregnancy, since this strategy induces high levels of *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)-specific antibodies in cord blood which continue to persist at a higher level in two-month-old infants compared to antibody levels in infants born to unvaccinated mothers.[2-4] The effectiveness of maternal immunization in protecting the newborn against pertussis has been confirmed in experimental studies in non-human primates and in several observational and case-control studies in humans.[5-8] Since 2012, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) made recommendations to vaccinate pregnant women with a tetanus toxoid, diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (aP) (Tdap) during the third trimester of every pregnancy.[9] This strategy has been implemented in an increasing number of countries worldwide and is likely to be the most cost-effective strategy for preventing disease in infants too young to be vaccinated.[10]

It is well known that the presence of pre-existing passive maternal antibodies may blunt the infant immune response to childhood pertussis vaccination, without a clear vision on the clinical significance of that blunting. In a murine model, maternal aP vaccination interfered with aP-induced immunity in the pups, but this effect was reduced when the first vaccine dose was postponed.[11] In human studies, high titers of naturally-acquired maternally-derived antibodies to pertussis toxin (PT) interfered with infant humoral immune responses to whole cell pertussis (wP) vaccine,[12, 13] but not to aP vaccine.[14] In contrast, Ibrahim et al reported more recently that higher pre-existing, naturally acquired maternal antibody titers

did not attenuate infant *B. pertussis*-specific antibody titers after wP vaccination.[15] In response to infant aP vaccination, Muñoz et al reported that infants born to Tdap-vaccinated mother manifested lower anti- FHA antibody levels following receipt of the third dose Diphtheria-Tetanus-acellular pertussis (DTaP)-containing vaccine but this effect disappeared after the administration of the fourth dose at 12 months of age.[3] A study from Belgium also reported that there was blunting of anti-PT antibody responses after primary immunization with DTaP-containing vaccine and the blunting still persisted after the fourth dose.[2,16] A study in Vietnam on the other hand found significant interference in anti-PRN responses after primary immunization, but this effect disappeared after the fourth DTaP-containing vaccination.[4,17]

At the April 2014 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization (World Health Organization) to prevent early mortality due to pertussis, it was concluded that findings of interference in infant humoral immunity induced by aP vaccines cannot be extrapolated to the situation of wP vaccines without additional immunogenicity data. In many countries where wP vaccines are used in infants within the Expanded Programme on Immunization (EPI), possible interference of vaccine-induced maternal antibodies has to be considered.

Between 2007 and 2014, 6–25 pertussis cases occurred in Thailand every year (0.01–0.04 per 100,000).[18] In 2015 and 2016, there was a burst with 51 cases (0.08/100,000) and 72 cases (0.11/100,000), respectively.[19] Highest morbidity occurred in the youngest age category. However, incidence is likely under-estimated due to missed pertussis diagnosis and inadequate laboratory confirmation. In a recent cohort study, 73.3% of infants lacked anti-PT antibodies in cord blood, thus explaining the susceptibility for pertussis disease in the first months of life.[20] Vaccination during pregnancy could be a mean to protect young infants from birth on. In Thailand, wP vaccines are used in the EPI, allowing investigation of the

effect of Tdap in pregnancy on wP vaccination in infancy. We conducted a randomized controlled clinical trial to characterize the responses to aP- *versus* wP- containing vaccines in infants after primary and first booster vaccination, in comparison to the EPI schedule used in Thailand.

2. Material and methods

2.1 Study design

This study (ClinicalTrial.gov NCT02408926) was conducted according to the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice Guidelines (ICH-GCP). The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine at Chulalongkorn University (IRB no. 604/57) and the ethical committee of the University of Antwerp (IRB no. 14/49/511) approved this study. This study enrolled healthy pregnant women, vaccinated with wP vaccines in childhood, who visited the antenatal care clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital and consented to Tdap vaccination (Boostrix®, GSK, Rixensart, Belgium) during the third trimester of pregnancy. The inclusion and exclusion criteria of pregnant women, vaccine reactogenicity, and *B. pertussis*-specific antibody titers in maternal and cord blood were previously described.[21] Healthy full-term and late preterm infants born at gestational age of 36 weeks with birth weight higher than 2,500 grams were randomized to receive either the aP-containing vaccine (Infanrix hexa®, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) or wP-containing vaccine (Quinvaxem®, Crucell-Janssen, Incheon, South Korea) vaccine. Written informed consent was obtained from the parents prior to infant enrolment. Randomization was performed 1:1 with a block-size of four using a computer-generated sequence (www.randomization.com). Infants were randomized when they met inclusion criteria and parents signed the informed consent. This study was not blinded since infant vaccination schedules were different: the wP-vaccinated infants received oral polio vaccine (OPV) whereas the aP-vaccinated infants received inactivated poliovirus (IPV) vaccine combined within the hexavalent vaccine. Laboratory personnel was blinded. A comparison group of full-term infants born to non Tdap-vaccinated women was also recruited, although not randomized, and this group received wP-containing vaccine (Quinvaxem®) and was

designated as EPI wP group. The EPI wP group represented infants who received pertussis vaccination according to the current Thai EPI, as Thailand has not yet implemented maternal pertussis vaccination and currently uses wP routinely in the infant immunization program.

2.2 Study vaccine

All infants received pertussis-containing vaccines at 2, 4, 6 months of age (primary vaccination) and 18 months of age (first booster vaccination) according to the current recommendation in Thailand. Infanrix hexa® administered to infants in the aP group contains 25 μg pertussis toxoid (PT), 25 μg filamentous haemagglutinin (FHA), 8 μg pertactin (PRN), 10 μg hepatitis B surface antigen (HBsAg), 30 IU diphtheria toxoid (DT), 40 IU tetanus toxoid (TT), 10 μg *Haemophilus influenzae* type b (Hib) polysaccharide conjugated to 25 μg of TT and 40, 8, and 32 D-antigen units of IPV type 1, 2, and 3, respectively. PT, FHA and PRN were adsorbed on aluminium hydroxide (0.5 milligrams Al^{3+}). HBsAg were adsorbed on aluminium phosphate (0.32 milligrams Al^{3+}). This vaccine was given intramuscularly at the anterolateral thigh.

Quinvaxem® administered to infants in the wP and EPI wP groups contains inactivated *B. pertussis* at more than 4 IU/dose of potency against pertussis, 10 μg HBsAg, 30 IU of DT, 60 IU of TT and 10 μg Hib oligosaccharide conjugated to 25 μg of CRM-197, a non-toxic mutant derivative of diphtheria toxin. Aluminium phosphate (0.3 milligrams Al^{3+}) is the adjuvant. Infants in the wP and EPI wP groups received bivalent OPV (Biofarma, Bandung Jawa Barat, Indonesia) containing $\geq 10^{6.0}$ $CCID_{50}$ poliovirus type 1 and $\geq 10^{5.8}$ $CCID_{50}$ poliovirus type 3 per 0.1 ml oral dose. Infants in the wP and EPI wP groups also received the monovalent IPV vaccine (IMOVAX polio, Sanofi Pasteur, Lyon, France) containing 40, 8, and 32 D-antigen units of IPV type 1, 2, and 3, respectively at 4-month vaccination visits, except two children in the wP group who reached 4 months before the

national polio vaccination policy changed. This vaccine was injected separately at the anterolateral thigh.

All infants received an intradermal bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine and an intramuscular monovalent hepatitis B vaccine at birth. They also received Measles-Mumps-rubella (MMR) vaccine (Priorix®, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium or M-M-R®II, Merck & Co., Inc., New Jersey, USA) at 9 months of age and Japanese Encephalitis (JE) (CD.JEVAX®, Chengdu Institute of Biological Products, Chengdu, China) vaccine at 12 and 19 months of age according to the current national vaccine program. They also received trivalent influenza vaccine (Influvac®, Abbott Biologicals, Olst, The Netherlands) at 7 and 9 months of age. The live JE and influenza vaccine, which was not yet included in the Thai EPI during the study period, were administered to all infants as an incentive for participation. Some infants received the optional rotavirus vaccine given orally, pneumococcal vaccine, varicella zoster vaccine or rabies vaccine administered at a separate injection site. It was the parents' decision to buy rotavirus, pneumococcal, varicella zoster or rabies vaccines for their children, since these vaccines are not part of the EPI.

2.3 Sample collection

In the aP and wP groups, venous blood samples (2.5 ml) were collected from the infants at two months of age before they received the first pertussis-containing vaccine, one month after the last dose of the primary vaccination series (7 months of age), at 18 months of age before they received the first pertussis booster, one month after the first booster (19 months of age) and six months after the first booster (24 months of age). Cord samples were also collected, and results on transplacental transport have been published previously.[21] According to protocol, intervals between birth and month 2, month 2 and 4, and month 4 and 6 vaccination visits were 45 to 60 days. Intervals between the last dose of the primary

vaccination series or first booster and blood sampling were between 28 to 35 days. In the EPI wP group, blood samples (2.5 ml) were taken from infants only at month 7, 19 and 24.

2.4 ELISA for antibody to *B. pertussis* antigens

Anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG were analyzed using a commercial ELISA (EUROIMMUN, Lübeck, Germany) according to the manufacturer's instructions. Experiments were performed as previously described.[21] Samples with values below the lower limit of quantification (LLOQ), which was 5 IU/ml, were calculated as 50% of the LLOQ. The percentages of values below LLOQ ranged from 0.3% to 12% depending on types of antibodies and sample collection time point. Fifty percent of LLOQ (2.5 IU/ml) was used in the calculation of Geometric Mean Concentration (GMC).

2.5 Statistical analysis

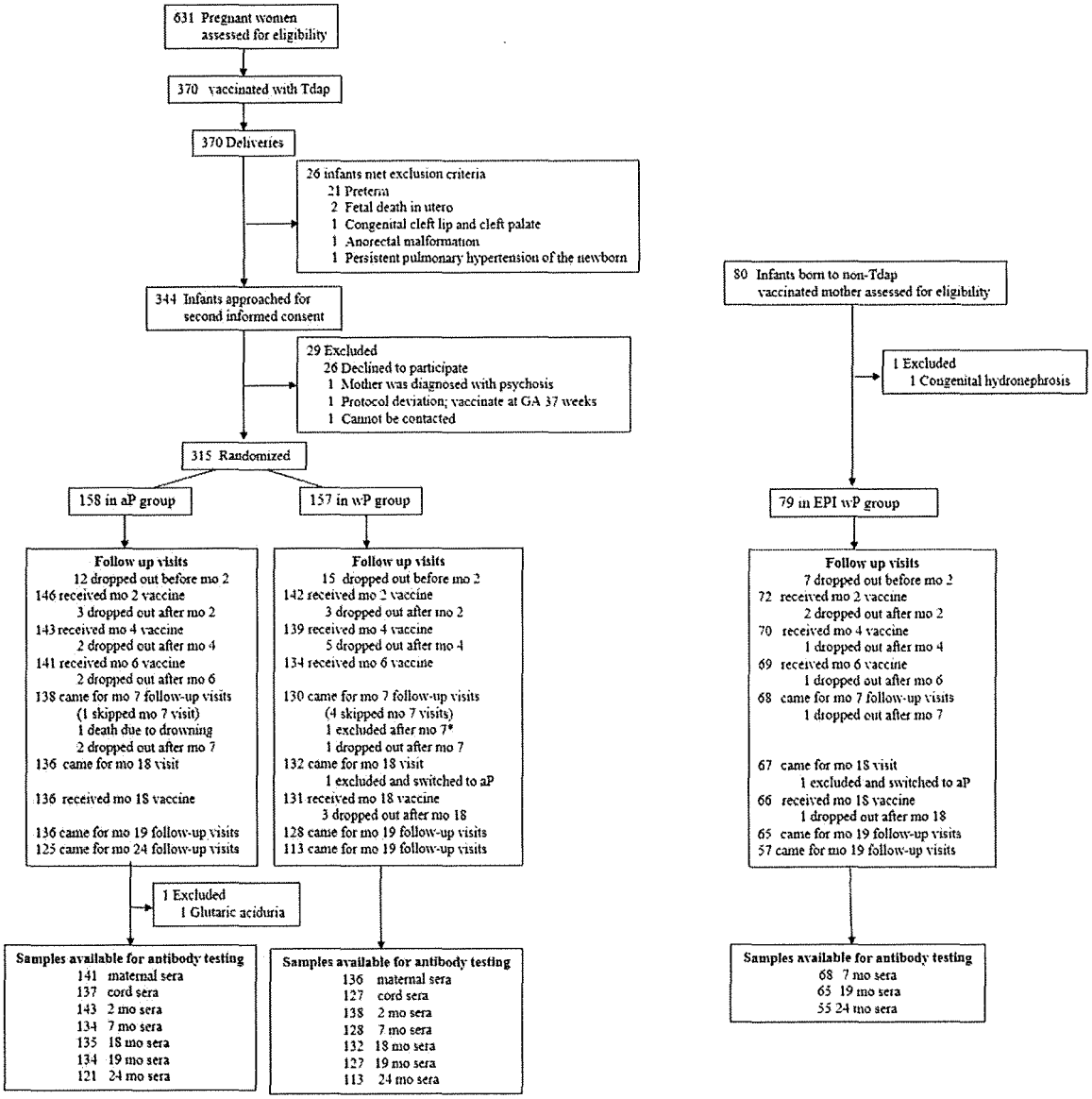
A sample size calculation for the primary objective shows that, with significance level=0.05 and power =0.90, and if a difference in GMC of anti-PT IgG is expected to be 20% less in the children who receive wP vaccine, with fixed variance, a population of 130 infants in both arms is sufficient. Primary outcomes were the immunogenicity of the different vaccines in infants, reported as concentrations of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG measured with ELISA. Antibody titers are presented as GMC with 95% Confidence Interval (CI). The conventional *t*-test was used to compare parameters in the baseline characteristics and the GMC between groups using the antibody logarithmic scales. Blunting of vaccine immune responses among infants was defined as a significantly lower GMC of IgG antibodies at a certain time point in wP *versus* wP EPI infant groups.

3. Results

3.1 Demographic characteristics of participants in the study

The consort flow diagram of the study is depicted in Figure 1. In total, 370 pregnant women were vaccinated with Tdap. Recruitment of pregnant women took place from April 2015 to September 2016. From these women, 311 healthy full-term and 4 late preterm infants (n=4) born at gestational age of 36 weeks with birth weight greater than 2,500 grams, were randomized to receive either the Infanrix hexa® vaccine (aP group; N=156 term and 2 preterm) or the Quinvaxem® vaccine (wP group; N=155 term and 2 preterm). Seventy-nine full-term infants born to non Tdap-vaccinated women were also recruited at the same hospital and this group received wP vaccines (EPI wP group). There were no significant differences in the parameters of infants between the aP, wP and EPI wP groups.

Figure 1: The consort flow diagram. Tdap; Tetanus- diphtheria and acellular pertussis. GA; Gestational age. aP; acellular pertussis vaccine. wP; whole cell pertussis vaccine. mo; month. *One wP child received Quinvaxem® at month 7 which was not according to the protocol.



3.2 Antibody response to *B. pertussis* antigens in aP and wP-vaccinated infants born to mothers who received Tdap during pregnancy

The kinetics of antibodies and GMC to PT, FHA, and PRN in cord blood and infant sera at 2, 7, 18, 19 and 24 months are depicted per group (Figure 2). At one month post-primary vaccination (month 7), infants who received aP-containing vaccines had significantly higher anti-PT ($p < 0.001$) and anti-PRN ($p = 0.006$) IgG when compared to their pre-priming level (month 2), but their anti-FHA IgG remained at a similar level. Although infants who received wP-containing vaccines also had significantly higher anti-PT IgG ($p < 0.001$) post-primary vaccination levels, their anti-FHA levels decreased significantly after primary vaccination ($p < 0.001$) compared to pre-priming levels.

GMCs of all three types of *B. pertussis*-specific antibodies were significantly higher in aP-vaccinated infants compared to wP-vaccinated infants following primary series vaccination ($p < 0.001$) (Figure 3).

At 18 months of age, just before the children received the first pertussis booster dose, IgG to PT, FHA and PRN had waned rapidly and the remaining levels were lower than the levels at 2 months of age in both groups. Children in both the aP group and the wP group had a statistically significant increase in antibody titers for all measured *B. pertussis*-specific antigens after their booster vaccination. At one and six months after the administration of the fourth pertussis-containing vaccine, anti-PT IgG was comparable between the aP and the wP group, however, the aP group possessed significantly higher anti-FHA ($p < 0.001$) and anti-PRN ($p < 0.001$) titers compared to the wP group.

Figure 2: Kinetics of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG in cord, pre-vaccination (month 2), post three-dose vaccination (month 7), pre-booster (month 18), one-month post-first booster vaccination (month 19) and six-month post-first booster vaccination (month 24) sera from the aP and wP groups. Bars indicate the 95% Confidence Intervals.

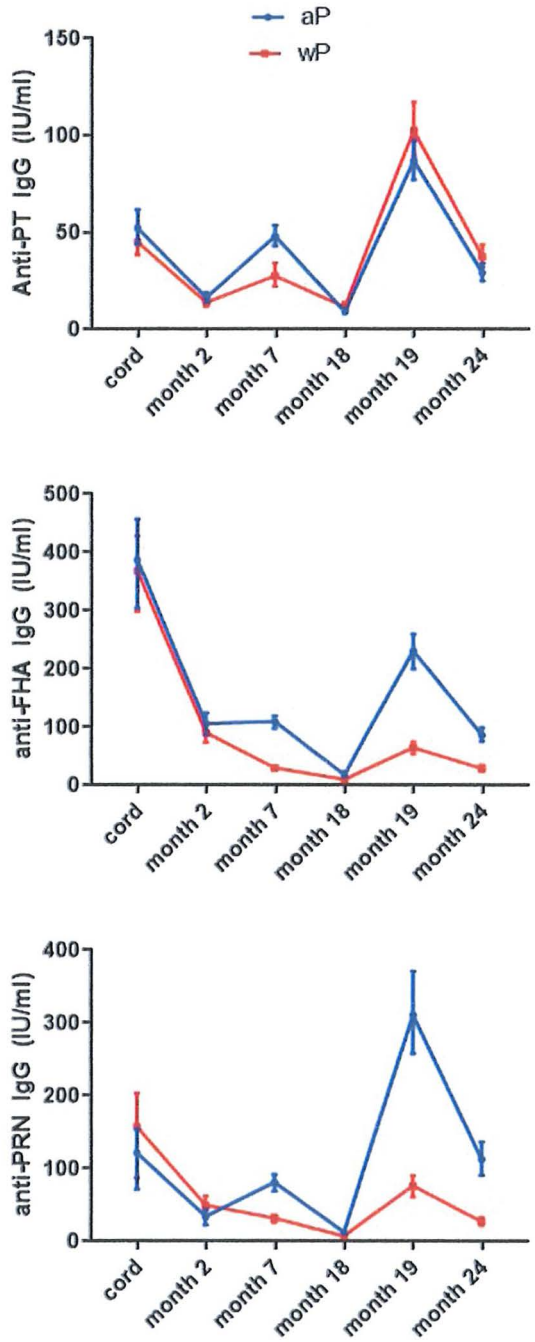
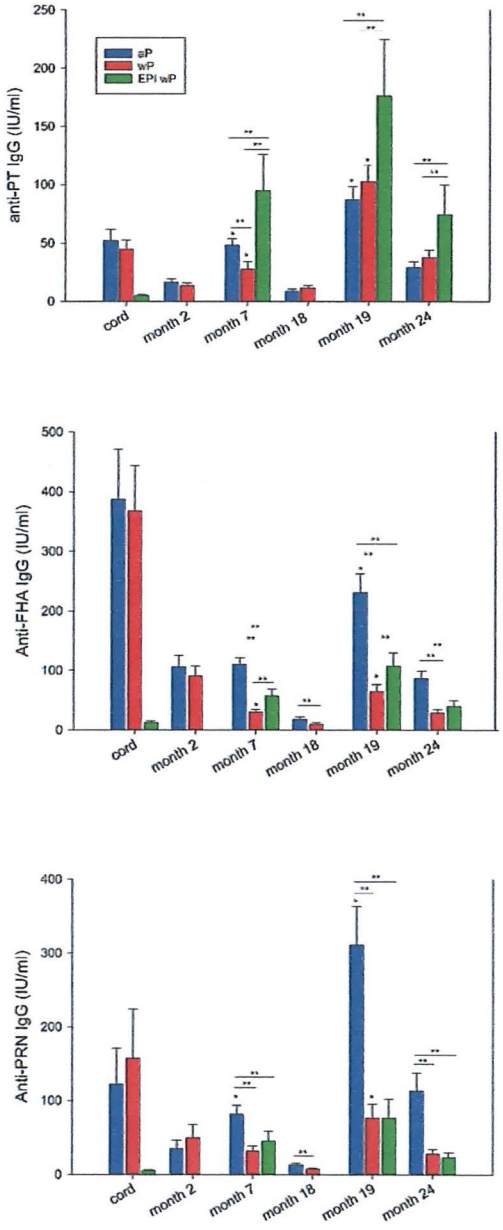


Figure 3: Geometric mean concentrations of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG in the aP, wP and EPI wP groups at birth (cord), months 2, 7, 18, 19 and 24. Cord antibody levels of the EPI wP infants were derived from the cord levels of Thai historical infant cohort born to mothers who did not receive Tdap during pregnancy.[20] Error bars indicate the upper bound of 95% confidence interval (CI). *statistically significant difference compared to pre-priming or pre-booster, ** statistically significant difference compared to other groups at month 7 and 19



A comparison between the EPI wP and wP groups showed significantly lower anti-PT ($p < 0.001$), anti-FHA ($p < 0.001$), and non-significantly lower anti-PRN ($p = 0.026$) titers at one month after the third wP dose in the wP than in the EPI wP group, suggesting that maternal antibodies interfered with the infant immune response to wP post primary vaccination. At one month after the administration of the fourth dose, interference with the wP-induced immune response still persisted for anti-PT ($p < 0.001$) and anti-FHA ($p < 0.001$). At six months after the fourth dose, only the interference with the wP-induced immune response still persisted for anti-PT ($p < 0.001$).

4. Discussion

In this study, we evaluated for the first time the infant immune responses to aP- and to wP-containing vaccines used for primary and first booster vaccination following Tdap vaccination during pregnancy. In the presence of circulating *B. pertussis*-specific maternal antibodies, infants who received aP-containing vaccines had significantly higher levels of anti-PT, anti-FHA and anti-PRN IgG at month 7, after a three dose priming scheme, than infants who received wP containing vaccines. However, at month 19 and 24, anti-PT IgG levels were similar in both groups yet anti-FHA and anti-PRN antibody levels were still significantly higher in the aP group compared to the wP group. Previous comparative studies of infant antibody responses to aP- or wP-containing vaccines without maternal pertussis immunization also showed that aP-containing vaccines induce higher levels of antibodies to these three *B. pertussis* antigens than wP-containing vaccines,[22-23] which could be attributed to the relatively higher proportion of these antigens in aP compared to some of the wP containing vaccines.

Similar to the blunting effect found in aP-vaccinated infants,[2-4] the presence of *B. pertussis*-specific maternal antibodis induced by Tdap vaccination during pregnancy also influenced the infant immune response to wP-containing vaccines at month 7, with significantly higher antibody level in the EPI wP group (no maternal immunisation) compared to the wP group (with maternal immunisation) for anti-PT and anti-FHA. Although this study did not randomize infants to the EPI wP and wP groups and we do not have baseline antibody levels to *B. pertussis* antigens at month 2 for the EPI wP infants, it is expected that the antibody levels at month 2 (pre-priming) in the EPI wP group are low, since our previous study demonstrated that antibody levels in cord sera of Tdap-unvaccinated pregnant women were low.[20] As previous reports on the persistence of the blunting effect to aP-induced antibody responses in infants concluded that the blunting resolved after the first

pertussis booster was given, except for one study in Belgium, which still demonstrated a minor blunting effect for anti-PT after the boost,[3,16-17] we further followed this infant cohort to see whether the blunting effect persisted when a booster dose was administered in the second year of life. We found that the blunting effect for anti-PT and anti-FHA still persisted one month after the first booster with significantly lower antibody titers for anti-PT and anti-FHA antibodies after the booster vaccination in children from the wP group compared to children from the wP EPI group. At six month post-booster, the effect still persisted for anti-PT.

As expected, maternally-derived *B. pertussis*-specific antibodies were still detectable at month 2 in both study groups of infants from vaccinated women. After aP immunization, antibody levels to PT and PRN rose significantly from month 2 to month 7, but aP did not appear to induce a rise in anti-FHA IgG following primary immunization. Ladhani et al. reported similar findings for anti-PT and anti-FHA IgG in a cohort of UK aP-vaccinated children.[25] In contrast to the aP group, we found that following primary immunization with wP, anti-FHA IgG levels significantly decreased compared to the pre-priming levels. Only anti-PT IgG levels appeared to increase at month 7 compared to month 2 after wP administration. Nevertheless, at one month post first booster, children in all groups showed an increase in antibody titers for all measured *B. pertussis*-specific antigens.

Regarding the effect of pre-existing maternal antibodies on the antibody responses in infants who received wP containing vaccines, Englund et al showed that naturally acquired pre-existing maternal antibodies to PT did not negatively influence the infant's PT antibody responses to DTaP, whereas for DTwP a negative influence on PT antibody responses in infants was found.[14] In contrast, the recent study by Ibrahim et al.[15] concluded that higher pre-existing, naturally acquired maternal antibody titers, did not have any attenuating effect on infant *B. pertussis*-specific post-primary immunization titers. However, women in both

studies were not vaccinated during pregnancy and in the study from Ibrahim et al., most infants did not receive a complete primary immunization schedule with wP-containing vaccines. Several clinical studies already demonstrated that Tdap-induced maternal antibodies can blunt the antibody response in aP-vaccinated infants.[2-4] Our study compared infants receiving wP vaccine born to Tdap-vaccinated women and non Tdap-vaccinated women and clearly revealed blunting of the infant immune response in the presence of maternal antibodies. The comparison between the aP and wP vaccinated group confirmed that higher antibody titers to the three investigated antigens were generated with an aP vaccination schedule than with a wP vaccination schedule. Nevertheless, a good humoral immune response with an increase in antibody concentrations was seen post-booster vaccination. Not only humoral immune responses to vaccines contribute to protection of infants, but also cell-mediated immune responses.[27] A group of infants in this cohort has been included in a sub-study to analyze T cell responses after either type of infant vaccination. These results will be reported separately.

This is the first randomised controlled study examining the effect of maternal Tdap vaccination on infant wP immune responses. The study is large enough to have sufficient power to answer the endpoints of the study. Nevertheless, the lack of sera from the EPI wP group prior to vaccination prevented the assessment of seroconversion in that group and conclusions could therefore only be drawn by historical comparison. The lack of antibody determination for the other vaccine antigens, particularly TT and DT antigens that are part of the maternal vaccine, is another limitation of the study. However, additional antigens will be tested in the near future.

Recommending authorities should consider a few more issues when introducing Tdap vaccination in pregnancy in a region/ country using wP-containing vaccines in infant immunization program; indeed some EPI schedules do not include a booster dose in the

second year of life.[27] The blunting effect remained for anti-PT and anti-FHA antibodies, despite a clear rise in antibodies after boosting. In addition, wP vaccines differ in composition worldwide and do differ in immunogenicity.[23] Additional research might be necessary with specific wP-containing vaccines per manufacturer. Different brands of vaccines in mother and infants could also induce differences in immune responses.[11]

Although the clinical significance of the lower antibody levels in wP- compared to aP-vaccinated infants is yet unknown, it is worth to note that if countries that use wP in infants EPI consider introducing maternal Tdap immunization, they should closely monitor the vaccine-induced immune protection and strengthen pertussis surveillance, as a negative effect on anti-PT and the interference with infant antibody response to *B. pertussis* antigens following primary immunization has been found.

5. References

1. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 449-86.

2. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine* 2016; 34: 142-50.

3. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1760-9.

4. Hoang HT, Leuridan E, Maertens K, Nguyen TD, Hens N, Vu NH, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine* 2016; 34: 151-9.

5. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384: 1521-8.

6. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 333-7.

7. Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 2016; 34: 6223-8.

8. Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis* 2014; 210: 604-10.

9. The Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 131-5.

10. The World Health Organization. Summary of the pertussis vaccines: WHO position paper – September 2015. https://www.who.int/immunization/documents/pertussis_pp_2015_summary.pdf?ua= pp. (assessed Oct 20, 2018).

11. Feunou PF, Mielcarek N, Locht C. Reciprocal interference of maternal and infant immunization in protection against pertussis. *Vaccine* 2016; 34: 1062-9.

12. Ahmad SM, Alam J, Afsar NA, Huda N, Kabir Y, Qadri F, et al. Comparisons of the effect of naturally acquired maternal pertussis antibodies and antenatal vaccination induced maternal tetanus antibodies on infant's antibody secreting lymphocyte responses and circulating plasma antibody levels. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12: 886-93.

13. Booy R, Aitken SJ, Taylor S, Tudor-Williams G, Macfarlane JA, Moxon ER, et al. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3, and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. *Lancet* 1992; 339: 507-10.

14. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995; 96: 580-4.

15. Ibrahim R, Ali SA, Kazi AM, Rizvi A, Guterman LB, Bednarczyk RA, et al. Impact of maternally derived pertussis antibody titers on infant whole-cell pertussis vaccine response in a low income setting. *Vaccine* 2018; 36: 7048-53.

16. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine* 2016; 34: 3613-9.

17. Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD, Cabore RN, Duong TH, Huygen K, et al. The Effect of maternal pertussis immunization on infant vaccine responses to a booster pertussis-containing vaccine in Vietnam. *Clin Infect Dis* 2016; 63: S197-S204.

18. The Bureau of Epidemiology, The Ministry of Public Health, Thailand. National Disease Surveillance (Report 506): Annual report of pertussis. http://www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2013/annual/Pertussis.pdf (assessed Aug 18, 2018).

19. The Bureau of Epidemiology, The Ministry of Public Health, Thailand. National Disease Surveillance (Report 506): Incidence of communicable diseases (Pertussis) in 2015-2016. http://www.boe.moph.go.th/boedb/surdata/index.php (assessed Sep 5, 2018)

20. Wanlapakorn N, Thongmee T, Vichaiwattana P, Leuridan E, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Antibodies to Bordetella pertussis antigens in maternal and cord blood pairs: a Thai cohort study. *PeerJ* 2017; 5:e4043.

21. Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, Srimuan D, Suratannon N, Vongpunsawad S, et al. Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to Bordetella pertussis antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine* 2018; 3: 1453-59.

22. Vermeulen F, Verscheure V, Damis E, Vermeylen D, Leloux G, Dirix V, et al. Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 258-62.

23. Vidor E, Plotkin SA. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations. Human vaccines. 2008;4(5):328-40.

24. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Matheson M, England A, Miller E, et al. Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. Pediatrics. 2016;138(1).

25. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;61(11):1637-44.

26. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(2):787-92.

27. The World Health Organization. Expanded Program on Immunisation – November 8, 2004. https://www.who.int/countries/eth/areas/immunization/en/epi.pdf?ua=1 (assessed Nov 28, 2018).

ประวัติคณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการวิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย)

อ. ดร. พญ.ณศมน วรรณลภากร

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ)

Nasamon Wanlapakorn, MD, PhD

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน

3100602422811

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

กุมารแพทย์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

อาจารย์พิเศษ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก

แผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ถ.พระราม 4 แขวงวังใหม่ เขต ปทุมวัน กทม 10330

โทรศัพท์/โทรสาร: 02-256-4929

E-mail: Nasamon.w@chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

คุณวุฒิ	สาขา	สถานศึกษา	ปี พ.ศ.ที่จบ	เกรดเฉลี่ย
แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง)	เวชปฏิบัติทั่วไป	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2550	3.71
ประกาศนียบัตรบัณฑิตชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก	กุมารเวชศาสตร์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2556	3.58
วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชานาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขากุมารเวชศาสตร์ (แพทยสภา)	กุมารเวชศาสตร์	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย	2556	-
วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (Doctor of Philosophy in infection and immunity)	Biomedical Sciences and Biotechnology	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ Faculty of Health and Life Sciences, University of Liverpool, United Kingdom	2561	3.93

6.สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

- กุมารเวชศาสตร์ ไวรัสวิทยาคลินิก วัคซีน

7.ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ

7.1 หัวหน้าโครงการวิจัย

1. ผลการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคไอกรนในเด็กทารกที่มารดาได้รับวัคซีนขณะตั้งครรภ์

2.ผลระยะยาวของการให้วัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ หรือไร้เซลล์ในเด็กทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนไอกรนขณะตั้งครรภ์

7.2 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว (คัดเลือกมาบางส่วน)

- Posuwan N, Vorayingyong A, Jaroonvanichkul V, Wasitthankasem R, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Implementation of hepatitis B vaccine in high-risk young adults with waning immunity. PLoS One. 2018 Aug 20;13(8):e0202637. doi: 10.1371/journal.pone.0202637. eCollection 2018. PubMed PMID: 30125298; PubMed Central PMCID: PMC6101408.
- Wongwarangkana C, Wanlapakorn N, Chansaenroj J, Poovorawan Y. Retinoic acid receptor beta promoter methylation and risk of cervical cancer. World J Virol. 2018 Feb 12;7(1):1-9. doi: 10.5501/wjv.v7.i1.1. Review. PubMed PMID: 29468136; PubMed Central PMCID: PMC5807892.
- Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, Srimuan D, Suratannon N, Vongpunsawad S, Tran TMP, Hens N, Van Damme P, Locht C, Poovorawan Y, Leuridan E. Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to Bordetella pertussis antigens in maternal and cord sera of Thai women. Vaccine. 2018 Mar 7;36(11):1453-1459. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.059. PubMed PMID: 29426663.
- Wanlapakorn N, Thongmee T, Vichaiwattana P, Leuridan E, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Antibodies to Bordetella pertussis antigens in maternal and cord blood pairs: a Thai cohort study. PeerJ. 2017 Nov 23;5:e4043. doi: 10.7717/peerj.4043. eCollection 2017. PubMed PMID: 29181277; PubMed Central PMCID: PMC5702505.
- Chansaenroj J, Auphimai C, Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Wanlapakorn N, Vuthitanachot V, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. High prevalence of coxsackievirus A2 in children with herpangina in Thailand in 2015. Virusdisease. 2017 Mar;28(1):111-114. doi: 10.1007/s13337-017-0366-8. Epub 2017 Feb 14. PubMed PMID: 28466062; PubMed Central PMCID: PMC5377860.

7.3 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อโครงการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัย (ผู้บริหารโครงการ หัวหน้าโครงการ และ/หรือผู้ร่วมวิจัย) ระบุเดือน และปีที่เริ่มต้นและสิ้นสุด

1. การตอบสนองของแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบ บี หัด หัดเยอรมัน คางทูม หลังให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบ บี เมื่อแรกเกิด และวัคซีนรวม DTaP-HB-Hib-IPV หรือ DTwP-HB-Hib+OPV ที่ 2, 4, 6 และ 18 เดือน และ MMR ที่ 9 และ 30 เดือน

แหล่งทุน สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข

สถานภาพในการทำวิจัย ผู้วิจัยหลัก

2. การศึกษาปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์ต่อเชื้อไอกรน ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคไอกรนขณะตั้งครรภ์

แหล่งทุน Immunizing pregnant women and infants network (IMPRINT)

สถานภาพในการทำวิจัย ผู้วิจัยหลัก

คณะผู้ร่วมวิจัย

1. **ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย)**
   ศาสตราจารย์ นายแพทย์ยง ภู่วรวรรณ
   ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) Prof.Yong Poovorawan, MD
2. **เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน**
   3 1002 00656 75 2
3. **ตำแหน่งปัจจุบัน**
   ศาสตราจารย์ระดับ 11
4. **หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรศัพท์มือถือ โทรสาร และ e-mail**
   ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ. พระราม 4 แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กทม 10330

   โทรศัพท์/โทรสาร: 02-256-4929

   E-mail:yong.p@chula.ac.th
5. **ประวัติการศึกษา ต้องระบุสถาบันการศึกษา สาขาวิชาและปีที่จบการศึกษา**

พ.ศ. 2512-2515	วิทยาศาสตรบัณฑิต	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2512-2517	แพทยศาสตรบัณฑิต	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2519-2522	วุฒิบัตรแสดงความรู้และความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขากุมารเวชศาสตร์	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และแพทยสภา
พ.ศ.2527	หลังปริญญา King's College Hospital Medical school, London, U.K.	

6. **สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ**

ไวรัสวิทยา, พันธุศาสตร์เชิงโมเลกุล, ชีวสารสนเทศ, ระบาดวิทยาเชิงโมเลกุล

7. **ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือ ผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย**

   7.1 ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย

   ชื่อแผนงานวิจัย

   1. โรคอุบัติใหม่ โรคอุบัติซ้ำ และโรคทางไวรัสที่สำคัญในประเทศไทย ในโครงการทุนศาสตราจารย์ดีเด่น ได้รับเงินทุนสนับสนุนจาก สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษากับสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย มีกำหนดระยะเวลา 3 ปี เริ่ม 1 มิถุนายน พศ 2554 ถึง 31 พฤษภาคม พศ. 2557
   2. การเฝ้าระวังไวรัสไข้หวัดใหญ่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ : การศึกษาในประเทศไทย

รับเงินทุนสนับสนุนจาก National Institute of Health (HIN), University of Minnesota ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีระยะเวลา 7 ปี เริ่มระยะเวลา 1 เมษายน พศ 2549 ถึง 31 มีนาคม พศ. 2557

3. โครงการพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ โรคอุบัติใหม่และโรคทางไวรัสที่สำคัญในประเทศไทย
   ระยะเวลา 1 ตุลาคม 2554 พศ 2554 ถึง 30 กันยายน พศ. 2555
4. Dissecting the Role of Viral Population Diversity in Pathogenesis of Enterovirus 71 Joint Research ในโครงการ SATU Southeast and South Asia and Taiwan Universities 1 มีนาคม 2555 – 28 กุมภาพันธ์ 2556

7.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องและทำเสร็จแล้ว (คัดเลือกมาบางส่วน)

1: Chansaenroj J, Theamboonlers A, Chinchai T, Junyangdikul P, Swangvaree S, Karalak A, Takahashi M, Nikaido M, Gemma N, Poovorawan Y. High-risk Human Papillomavirus Genotype Detection by Electrochemical DNA Chip Method. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(4):1151-8. PubMed PMID: 22799297.

2: Makkoch J, Prachayangprecha S, Payungporn S, Chieochansin T, Songserm T, Amonsin A, Poovorawan Y. Erythrocyte binding preference of human pandemic influenza virus a and its effect on antibody response detection. Ann Lab Med. 2012 Jul;32(4):276-82. Epub 2012 Jun 20. PubMed PMID: 22779069; PubMed Central PMCID: PMC3384809.

3: Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Leroux-Roels G, Crasta PD, Hardt K. Persistence and immune memory to hepatitis B vaccine 20 years after primary vaccination of Thai infants, born to HBsAg and HBeAg positive mothers. Hum Vaccin Immunother. 2012 Jul 1;8(7). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22777097.

4: Bansiddhi H, Vuthitanachot V, Vuthitanachot C, Prachayangprecha S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Seroprevalence of Antibody Against Diphtheria Among the Population in Khon Kaen Province, Thailand. Asia Pac J Public Health. 2012 Jun 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22743861.

5: Sa-Nguanmoo P, Tangkijvanich P, Tharmaphornpilas P, Rasdjarmrearnsook AO, Plianpanich S, Thawornsuk N, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Molecular analysis of hepatitis B virus associated with vaccine failure in infants and mothers: A case-control study in Thailand. J Med Virol. 2012 Aug;84(8):1177-85. doi: 10.1002/jmv.23260. PubMed PMID: 22711345.

6: Chinchai T, Chansaenroj J, Swangvaree S, Junyangdikul P, Poovorawan Y. Prevalence of human papillomavirus genotypes in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012 Jul;22(6):1063-8. PubMed PMID: 22706225.

7: Linsuwanon P, Puenpa J, Suwannakarn K, Auksornkitti V, Vichiwattana P, Korkong S, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Molecular epidemiology and evolution of human enterovirus serotype 68 in Thailand, 2006-2011. PLoS One. 2012;7(5):e35190. Epub

2012 May 7. PubMed PMID: 22586446; PubMed Central PMCID: PMC3346751.

8: Jariyapan N, Roytrakul S, Paemanee A, Junkum A, Saeung A, Thongsahuan S, Sor-Suwan S, Phattanawiboon B, Poovorawan Y, Choochote W. Proteomic analysis of salivary glands of female Anopheles barbirostris species A2 (Diptera: Culicidae) by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. Parasitol Res. 2012 May 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22584379.

9: Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Poovorawan K, Akkarathamrongsin S, Poovorawan Y. Response-guided therapy for patients with hepatitis C virus genotype 6 infection: a pilot study. J Viral Hepat. 2012 Jun;19(6):423-30. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01566.x. Epub 2011 Dec 16. PubMed PMID: 22571904.

10: Prachayangprecha S, Poovorawan Y, Kanchana S. Pandemic (H1N1) 2009 virus infection: Prolonged viral shedding and the role of corticosteroids. J Infect. 2012 Sep;65(3):282. Epub 2012 May 2. PubMed PMID: 22561089.

7.3 งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อโครงการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัย (ผู้บริหารโครงการ หัวหน้าโครงการ และ/หรือผู้ร่วมวิจัย) ระบุเดือน และปีที่เริ่มต้นและสิ้นสุด

ชื่อชุดโครงการ

1. โรคอุบัติใหม่ โรคอุบัติซ้ำ และโรคทางไวรัสที่สำคัญในประเทศไทย ในโครงการทุนศาสตราจารย์ดีเด่น
   แหล่งทุน
   ได้รับเงินทุนสนับสนุนจาก สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษากับสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย และจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีกำหนดระยะเวลา 3 ปี เริ่ม 1 มิถุนายน พศ 2554 ถึง 31 พฤษภาคม พศ. 2557

2. การเฝ้าระวังไวรัสไข้หวัดใหญ่ในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ : การศึกษาในประเทศไทย
   แหล่งทุน
   รับเงินทุนสนับสนุนจาก National Institute of Health (HIN), University of Minnesota ประเทศสหรัฐอเมริกา โดยมีระยะเวลา 7 ปี เริ่มระยะเวลา 1 เมษายน พศ 2549 ถึง 31 มีนาคม พศ. 2557

3. โครงการพัฒนามหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ โรคอุบัติใหม่และโรคทางไวรัสที่สำคัญในประเทศไทย
   แหล่งทุน
   รับเงินทุนสนับสนุนจากโครงการมหาวิทยาลัยวิจัยแห่งชาติ คลัสเตอร์สุขภาพ (HR1155A-55) ได้รับเงินทุนสนับสนุนจาก สำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษากับสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ระยะเวลา 1 ตุลาคม 2554 พศ 2554 ถึง 30 กันยายน พศ. 2555

4. Dissecting the Role of Viral Population Diversity in Pathogenesis of Enterovirus 71
   แหล่งทุน

Joint Research ในโครงการ SATU Southeast and South Asia and Taiwan Universities 1 มีนาคม 2555 – 28 กุมภาพันธ์ 2556

5. ทุนโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก ปี 52
   แหล่งทุน
   รับเงินทุนสนับสนุนจาก จากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
   ระยะเวลา 5 ปี (1 มิ.ย.52 - 31 พ.ค.57) (นิสิตน.ส.สลิลภร ปรัชญางศ์ปรีชา)

6. ทุนโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก ปี 53
   แหล่งทุน
   รับเงินทุนสนับสนุนจาก จากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
   ระยะเวลา 3 ปี (1 มิ.ย.53-31 พ.ค.56) (นิสิตน.ส.ปิยดา หลินศุวนนท์)

7. ทุนหลังปริญญาเอกเรื่อง "การศึกษาวิจัยลักษณะและติดตามการเกิดการกลายพันธุ์ของไข้หวัดใหญ่ ชนิด เอ และ บี ในประเทศไทย" ต่อเนื่องปีที่ 2
   แหล่งทุน
   รับเงินทุนสนับสนุนจาก จากบริษัท เอ็มเค เรสโตรองต์ จำกัด ระยะเวลาดำเนินการ 1 ปี
   ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2554 - กันยายน 2555
8. ทุนโครงการวิจัยเรื่อง "การเฝ้าระวังไข้หวัดใหญ่ชนิด เอ ในตลาดค้าสัตว์ปีกมีชีวิตและตลาดสดพื้นบ้านในประเทศไทย
   แหล่งทุน
   รับเงินทุนสนับสนุนจาก National Institue of Health (HIN) University of Minnesota ประเทศ ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2554 - 31 พฤษภาคม 2556

ผู้ร่วมวิจัย

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย)

ดร.สมพงษ์ วงษ์พันสวัสดิ์

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ)

Dr.SOMPONG VONGPUNSAWAD

2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน

3 1009 04265 04 1

3. ตำแหน่งปัจจุบัน

นักวิจัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

4. หน่วยงานและสถานที่อยู่ที่ติดต่อได้สะดวก

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถ.พระราม 4 แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กทม 10330

โทรศัพท์/โทรสาร: 02-256-4929

E-mail: Sompong.Vo@chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

Ph.D., Molecular Virology and Microbiology, 2013

Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A.

Thesis: Studies of Norovirus Major and Minor Capsid Protein Interactions

M.S., Molecular Biology and Genetics, 1999

Wayne State University (WSU) School of Medicine, Detroit, Michigan, U.S.A.

Thesis: Finnish Intracranial Aneurysms—Search for Susceptibility Genes

B.S., Biological Sciences Honors with University Honors, 1996

WSU, Detroit, Michigan, U.S.A.

Thesis: Enhanced Antioxidant Levels and an Increased Longevity in Fruit Flies

6.สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ

Project Researcher, Center of Excellence in Clinical Virology, Dept. of Pediatrics, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 2014-Present.

•Studying molecular epidemiology of mosquito-borne viruses

•Mentoring graduate students in their thesis projects and publication preparations

Senior Research Technologist, Dept. of Molecular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, U.S.A., 1999-2007.

•Studied measles virus interaction with its host receptors towards creating a viral vector for cancer therapy

•Trained graduate students and post-doctoral fellows in the laboratory

Undergraduate Research Fellow, Dept. of Physiology, WSU School of Medicine, 1996.

•Studied the benefits of an estrogen antagonist tamoxifen on the cardiovascular system in a rat vascular smooth muscle

Project Assistant, Cell Culture Department, Children's Hospital of Michigan, 1994-1996.

•Performed validations of human and animal cell lines sent from pharmaceutical companies using isoenzyme analysis and chromosome karyotyping

7.ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ

7.1 หัวหน้าโครงการวิจัย

7.2 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว (คัดเลือกมาบางส่วน)

Vongpunsawad S, Choi JM, Prasad BV, and Estes MK. Mutational analysis of the Norwalk minor capsid protein VP2: Identification of a novel site required for VP1 interaction. (in preparation)

Choi JM, Vongpunsawad S, Utama B, Sankaran B, Estes MK, and Prasad BV. Crystal structure of norovirus NTPase reveals dynamin-like features. (in preparation)

Wanlapakorn N, Thongmee T, Linsuwanon P, Chattakul P, Vongpunsawad S, Payungporn S, and Poovorawan Y. Chikungunya Outbreak in BuengKan Province, Thailand, 2013.Emerg. Infect. Dis. 2014 Aug;20(8):1404-6.

Qu L, Vongpunsawad S, Atmar RL, Prasad BV, and Estes MK. Development of a Gaussia luciferase-based human norovirus protease reporter system: Cell type-specific profile of Norwalk virus protease precursors and evaluation of inhibitors. J. Virol. 2014 (in press).

Vongpunsawad S, Prasad BV, and Estes MK.Norwalk virus minor capsid protein VP2 associates within the VP1 shell domain.J. Virol. 2013 May;87(9):4818-25.

Vongpunsawad S: Noroviruses. In: Nelson K. (Ed.) Encyclopedia of Metagenomics: SpringerReference (www.springerreference.com). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 0. DOI: 10.1007/SpringerReference_304449 2013-01-06 21:19:07 UTC.

โครงการวิจัย	ผลระยะยาวของการให้วัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ หรือไร้เซลล์ในเด็กทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนไอกรนขณะตั้งครรภ์
แหล่งทุน	ทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้ ประเภทเงินอุดหนุนการวิจัยจากรัฐบาลประจำปีงบประมาณ 2561
หัวหน้าโครงการ	อาจารย์แพทย์หญิง ณศมน วรรณลภากร
ส่วนงาน	ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์

แบบสรุปผลการวิจัยฉบับสมบูรณ์

รายงานช่วงระยะตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2560 ถึงวันที่ 30 กันยายน 2561

1. หลักการ ความสำคัญ ความเป็นมา

โรคไอกรน (Pertussis) เป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อ *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) ติดต่อโดยการไอ จาม โรคนี้พบได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ อาการแสดงนั้นมีได้หลากหลายตั้งแต่ไม่แสดงอาการ มีอาการไอเรื้อรัง หรือมีอาการไอร่วมกับภาวะแทรกซ้อนในอวัยวะอื่นๆของร่างกาย ซึ่งอาจรุนแรงมากจนเสียชีวิต โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี ถึงแม้ว่าวัคซีนป้องกันโรคไอกรนซึ่งมีใช้ทั่วโลกมานานกว่า 50 ปีแล้วนั้นจะสามารถทำให้อัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้ลดลงอย่างชัดเจน แต่โรคไอกรนก็ยังไม่หมดไป ยังพบได้ในหลายประเทศและมีอัตราการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นในช่วง 4-5 ปีที่ผ่านมา ปัจจุบันการป้องกันเด็กทารกจากเชื้อไอกรน คือการให้วัคซีนในมารดาขณะที่ตั้งครรภ์ มีการศึกษาพบว่าภูมิต้านทานของมารดาอาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันในทารก แต่ยังไม่เคยมีการเปรียบเทียบระหว่างทารกที่ได้รับวัคซีนไอกรนชนิดเต็มเซลล์ กับชนิดไร้เซลล์ว่า มีการตอบสนองที่แตกต่างกันหรือไม่ ความรู้นี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแนวนโยบายการให้วัคซีนในเด็กทั่วโลกได้

2. วัตถุประสงค์โครงการ

ศึกษาผลระยะยาวที่อายุ 2-3 ปี ของการให้วัคซีนแบบวัคซีนรวม คอตีบ-ไอกรนชนิดไร้เซลล์-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี-เยื่อหุ้มสมองอักเสบฮิบ-โปลิโอ (6 โรค) และ วัคซีนรวม คอตีบ-ไอกรนชนิดเต็มเซลล์-บาดทะยัก-ตับอักเสบบี-เยื่อหุ้มสมองอักเสบฮิบ (5 โรค) ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับวัคซีนไอกรนในขณะตั้งครรภ์ โดยแผนการให้วัคซีนรวมดังกล่าวจะมีการนำมาใช้ในประเทศไทยในอนาคตอันใกล้ ดังนั้นข้อมูลพื้นฐานจึงมีความจำเป็นสำหรับการปรับเปลี่ยนวัคซีนให้เหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย

3. ผลการดำเนินงาน: ✓ ได้ดำเนินงานตามแผนงานที่วางไว้ได้ทุกประการ
ได้เปลี่ยนแปลงแผนงานที่วางไว้ดังนี้คือ

4. สรุปผลการดำเนินงาน

ที่	กิจกรรม	ผลผลิต	ตัวชี้วัด/จำนวน
1	ติดตามเจาะเลือดอาสาสมัครที่อายุ 2 ปี และวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด	ระดับภูมิต้านทานต่อโปรตีนของเชื้อไอกรนที่อายุ 2 ปี ของอาสาสมัคร	250 คน
2	สรุปรายงานการวิจัย และเตรียม manuscript เพื่อตีพิมพ์ในวารสารนานาชาติ	manuscript	1 เรื่อง

หมายเหตุ *จัดทำแยกจากรายงานฉบับสมบูรณ์