

SIEROCONVERSIONE E RISPOSTA IMMUNITARIA DOPO VACCINAZIONE ANTI-HBV IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO EMODIALITICO CRONICO: CONFRONTO TRA DUE DIVERSI PROTOCOLLI DI VACCINAZIONE

Pasquale Polito, Luca Di Lullo, Giuseppe Roberto Iannacci, Annalisa Cecilia, Cristina Galderisi, Antonio Gorini

U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Evangelista, Azienda ASL RM/G, Tivoli (RM)

Seroconversion and immune response after anti-HBV vaccination in patients on chronic hemodialysis: comparison of two vaccines

ESRD patients on hemodialysis (HD) have a high risk of HBV infections. Primary prevention through vaccination is a first choice to reduce the morbidity from HBV. Prevention can be accomplished by two types of vaccines.

The aim of this study was to evaluate the serological response to HBV vaccination in a population of HD patients who were randomized to Fendrix or Engerix B according to common administration protocols.

Ninety-two HD patients were randomized to Fendrix or Engerix B immunization protocols. Patients in the Fendrix arm received four intramuscular administrations of 20 µg, while patients in the Engerix arm received three intramuscular administrations of 40 µg with an optional booster dose at two months from the last administration in nonresponders.

The seroconversion rates were higher in the Fendrix group than the Engerix group, with faster responses, higher titers and longer duration of immune memory.

Fendrix seems to be more effective than the older vaccine, Engerix, especially in patients at high infection risk like those making up our study population. Other crucial factors for good outcomes in patient immunization were biological and dialysis age. This underlines the importance of early immunization protocols such as already discussed by many nephrologists.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Engerix B,
Fendrix,
HBV Infection,
Immunization

PAROLE CHIAVE:

Engerix B,
Fendrix,
Infezione da
HBV,
Vaccinazione

Indirizzo degli Autori:

Dr. Pasquale Polito
U.O.C. Nefrologia e Dialisi
Ospedale San Giovanni Evangelista
Azienda ASL RM/G
Via Parrozzani 3
00019 Tivoli (RM)
e-mail: polito1955@libero.it

INTRODUZIONE

I pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale e sottoposti a trattamento emodialitico cronico rappresentano una popolazione ad alto rischio per quanto concerne le infezioni da virus dell'Epatite B (HBV), anche se l'incidenza di nuovi casi è in costante discesa negli ultimi anni, dati i provvedimenti adottati in termini di campagna vaccinale obbligatoria nei pazienti giovani e nei soggetti a rischio. Dati provenienti da una sottopopolazione dello studio DOOPS (USA ed Europa occidentale) hanno evidenziato una percentuale di pazienti dializzati HBsAg positivi com-

presa tra la 0 e il 7% (1-3).

Diventa fondamentale, dunque, adottare tutti gli schemi di prevenzione primaria, e la vaccinazione diventa il trattamento di prima scelta allo scopo di ridurre la morbilità da HBV così frequente nei pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico (1-4).

I pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale presentano una risposta debole e ritardata alle vaccinazioni rispetto alla popolazione generale, e questo avviene per tutta una serie di *deficit* immunologici che fanno classificare questa popolazione di pazienti tra coloro i quali vengono individuati come immunodepressi (5).

Dati pubblicati in letteratura e riferiti a pazienti uremici sottoposti a vaccinazione anti-HBV hanno evidenziato tassi di sieroconversione compresi tra il 50 e l'84% (6-9), in antitesi con quanto osservato nella popolazione generale, la quale presenta tassi medi di sieroconversione del 90% (10).

La profilassi anti-HBV può essere effettuata utilizzando due tipologie di vaccini, differenti sia come composizione sia come mezzo adiuvante.

La letteratura scientifica ha evidenziato risposte anticorpali più efficaci nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica terminale trattati con Fendrix rispetto ai pazienti trattati con Engerix B (9). Tutti i dati pubblicati sono stati estrapolati da popolazioni quanto mai eterogenee comprendenti sia pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico sia pazienti affetti da insufficienza renale cronica allo stadio III-IV, secondo la classificazione NKF.

Scopo dello studio era quello di valutare, in termini prospettici, la risposta anticorpale di una popolazione di pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico trisettimanale, randomizzati in 2 gruppi a Fendrix o Engerix B, in accordo con gli usuali protocolli di somministrazione.

PAZIENTI E METODI

Tutte le informazioni di carattere anagrafico e quelle concernenti le informazioni del trattamento emodialitico sono riportate nella Tabella I.

Sono stati arruolati 92 pazienti sottoposti a trattamento emodialitico cronico (47 maschi, 45 femmine, età media pari a 70.2±14.3 anni, età dialitica media pari a 23.8±14 mesi) afferenti al Centro Dialisi dell'U.O.C. di Nefrologia e Dialisi dell'Ospedale S. Giovanni Evangelista di Tivoli (Roma) e prevalenti nei mesi compresi tra Gennaio 2005 e Marzo 2009. Nessuno tra i pazienti arruolati era mai stato sottoposto in precedenza a schemi di vaccinazione anti-HBV e nessuno era in trattamento con steroidi e/o altri farmaci immunosoppressori.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 in 2 gruppi da 46 ciascuno. Il primo gruppo è stato sottoposto a protocollo di immunizzazione con Fendrix (HBV-AS04, GlaxoSmithKline Biologicals). Il secondo gruppo di pazienti è stato, invece, sottoposto a protocollo vaccinale con doppia dose di Engerix B (Hep-B[Eng], GlaxoSmithKline Biologicals).

Quarantotto pazienti su 92 (25 nel gruppo Fendrix e 23 nel gruppo Engerix B) erano affetti da Diabete Mellito in terapia insulinica. Quarantaquattro pazienti (24 nel gruppo Fendrix e 20 nel gruppo Engerix B) erano affetti da Ipertensione arteriosa in trattamento con Calcio-antagonisti, alfa-litici e diuretici in monoterapia (23 pazienti), ovvero in associazione farmacologica (21 pazienti). Otto pazienti (5 nel gruppo Engerix B e 3 nel gruppo Fendrix) erano affetti da Cardiopatia Ischemica Cronica e in trattamento con nitrati per via trans dermica.

Tutti i pazienti arruolati presentavano buoni indici nutrizionali valutati sia dal punto di vista del profilo lipidico che da quello dei livelli sierici di albumina.

La differenza di 12 mesi circa nell'età dialitica dei due gruppi di pazienti era dovuta alla ritardata disponibilità del vaccino Fendrix nell'ASL (Azienda Sanitaria Locale) di provenienza dei pazienti arruolati.

Entrambi i vaccini contengono Antigene di superficie dell'Epatite B alla dose di 20 mcg, sono adsorbiti su idrossido di alluminio (Engerix B) o su Alluminio fosfato (Fendrix) 0.50 milligrammi e sono prodotti su cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*). Il Fendrix è, inoltre, adiuvato da AS04C.

I pazienti del gruppo Fendrix sono stati sottoposti a quattro somministrazioni intramuscolari di vaccino al dosaggio di 20 µg, effettuate al tempo zero, dopo un mese, dopo due mesi e dopo sei mesi.

I pazienti del gruppo Engerix sono stati sottoposti a tre somministrazioni intramuscolari di vaccino al dosaggio di 40 µg al tempo zero, dopo un mese e dopo 6 mesi, con una dose *booster* supplementare a due mesi di distanza dall'ultima somministrazione per i pazienti *non responder* (dose somministrata nel 74% di questo gruppo di pazienti).

TABELLA I - CARATTERISTICHE ANAGRAFICHE DELLA POPOLAZIONE. ETÀ BIOLOGICA ESPRESSA IN ANNI. ETÀ DIALITICA ESPRESSA IN MESI DI TRATTAMENTO. I RAPPORTI MASCHI/FEMMINE, EMODIALISI STANDARD/EMODIAFILTRAZIONE E FAV/CVC SONO ESPRESSI IN TERMINI NUMERICI ASSOLUTI

	Età	Età dialitica	M/F	HD/HDF	FAV/CVC
Totale	70.21±14.31	23.87±14.02	47/45	76/16	74/18
Engerix	72.6±12.83	29.6±11.87	24/22	38/8	37/9
Fendrix	68.91±13.3	17.86±13.64	23/23	38/8	37/9

p

p<0.05

TABELLA II - ANALISI STATISTICA DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA ALLE DUE DIVERSE TIPOLOGIE DI CICLO VACCINALE

	Età	Età dial	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	15 mesi	18 mesi
Media	72.6	29.36	28.27	34.25	47.27	88.97	74.45	57.87
Pazienti positivi			10	11	13	13	16	15
Media geometrica			57.34	66.1	60.4	103.07	93	68.78
Deviazione <i>standard</i>	12.83	11.87	110.49	118.14	152.72	215.91	175.38	121.11
%			21.7	23.9	28.7	30.23	40	37.5
Pazienti in vita			46 (100%)	46 (100%)	46 (100%)	43 (93.4%)	40 (86.9%)	40 (86.9%)
Pazienti protetti			4 (8.7%)	5 (10.8%)	6 (13%)	8 (18.6%)	8 (20%)	7 (17.5%)
Engerix								
	Età	Età dial	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	15 mesi	18 mesi
Media	68.9	17.8	238.93	201.82	244.82	188.3	176.9	151.80
Pazienti positivi			27	28	27	25	24	21
Media geometrica	67.4	13.3	161.6	137.39	207.2	163.9	140.6	114.7
Deviazione <i>standard</i>	13.3	13.6	344.1	305.4	321.6	294.4	276.2	252.5
%			58.7	60.8	58.7	60.9	63.15	55.2
Pazienti in vita			46 (100%)	46 (100%)	46 (100%)	40 (86.9%)	38 (82.6%)	38 (82.6%)
Pazienti protetti			20 (43.5%)	17 (37%)	22 (47.8%)	15 (32.6%)	16 (42%)	14 (36.8%)
Fendrix								

Tutte le dosi di vaccino sono state somministrate dal personale infermieristico al termine della sessione dialitica.

Tutti i pazienti avevano firmato regolarmente il modulo di consenso informato consapevoli dell'utilizzo dei dati personali per scopi medico-scientifici.

Il titolo anticorpale anti-HBV è stato testato routinariamente ogni tre mesi per un periodo di almeno 18 mesi.

Una percentuale di pazienti pari all'83.7% era sottoposto a trattamento emodialitico *standard* con *buffer* bicarbonato (filtri in Polisulfone, Fresenius SE, Bad Homburg, Germany), mentre la restante quota di pazienti (16.3%) era sottoposta a Emodiafiltrazione *on-line* (filtro in Polisulfone, Fresenius SE, Bad Homburg, Germany).

La percentuale di pazienti sottoposti a Emodiafiltrazione *on-line* era la stessa nei due gruppi Fendrix ed Engerix B (8 pazienti su 46 in ciascun gruppo, pari al 17.4%).

Il rapporto tra pazienti portatori di fistola arterovenosa (FAV) e catetere venoso centrale (CVC) era lo stesso nei due gruppi (9 pazienti su 46, in entrambi i gruppi, pari al 19.5% del campione, erano portatori di CVC).

L'analisi statistica (Tab. II) è stata eseguita utilizzando il software Statistica 5.0.

Per ogni campione di sangue, la percentuale di soggetti con concentrazioni di anti-HBsAb ≥ 10 e ≥ 100 mIU/mL e le concentrazioni geometriche me-

die (CGM) del titolo anti-HBs sono state calcolate nell'intervallo di confidenza (IC) del 95%.

Il cosiddetto "two-sided" Fisher test ($\alpha=0.05$) è stato utilizzato allo scopo di paragonare i tassi di sieroprotezione in ogni fase del *follow-up*.

Il test di Wilcoxon è stato utilizzato per paragonare le CGM che sono state calcolate utilizzando i logaritmi di trasformazione delle concentrazioni positive e prendendo l'antilogaritmo della media dei valori trasformati. Un valore di $P < 0.05$ veniva considerato come statisticamente significativo.

Le CGM sono state calcolate esclusivamente nei pazienti *responder* (quei pazienti con livelli circolanti di anticorpi anti-HBs ≥ 3.3 mIU/mL).

RISULTATI

Sopravvivenza

In entrambi i gruppi di pazienti abbiamo osservato dei *drop-out* dovuti al decesso. Nel gruppo trattato con Engerix B si è assistito a sei decessi, nessuno dei quali correlato alla somministrazione del vaccino (rispettivamente: sepsi da ulcere diabetiche, complicanze post-chirurgiche dopo intervento per aneurisma dell'aorta addominale, edema polmonare, ARDS in BPCO severa, infarto miocardico acuto, complicanze infettive dopo intervento ortopedico per posizionamento di protesi d'anca).

Nel gruppo di pazienti trattato con Fendrix si

TABELLA III - REAZIONI AVVERSE

	Fendrix		Engerix		P
	N	%	N	%	
Dosi totali somministrate	184		163		
Dolore	69	37.5	24	14.7	<0.005
Rash cutaneo	13	7	11	6.7	<0.6
Edema	12	6.5	7	4.2	<0.05
Astenia	8	4.34	5	23	<0.005
Sintomi gastrointestinali	26	14.1	28	17.1	<0.8
Febbre	11	5.9	12	7.3	<0.9
Cefalea	15	8.15	17	10.4	<0.7

sono avuti otto decessi anch'essi non collegati alla somministrazione del vaccino: sepsi in gangrena di piede diabetico, infarto acuto del miocardio, cachessia in paziente anziano, ARDS in BPCO severa.

Risposta immunitaria

La percentuale di pazienti *responder* al protocollo d'immunizzazione si è rivelata molto bassa in entrambi i gruppi di pazienti con un 65.15% nel gruppo Fendrix e un 40% nel gruppo Engerix B.

Fendrix – La risposta immunitaria nel gruppo Fendrix si è dimostrata più rapida e più potente rispetto al gruppo Engerix B (Tab. II).

La popolazione di pazienti trattata con Fendrix ha evidenziato la positività (≥ 10 UI/mL) del titolo anticorpale nel 55% dei pazienti trattati nel primo periodo successivo alla vaccinazione (entro 180 giorni dal termine del ciclo vaccinale).

Sei pazienti (pari al 3% dell'intera popolazione) hanno raggiunto il massimo titolo anticorpale dosabile (uguale o superiore a 1000 UI/mL) e il picco di sierconversione è stato raggiunto dopo nove mesi dall'inizio del protocollo di vaccinazione.

Il tasso massimo di pazienti *responder* è stato osservato dopo 15 mesi dall'inizio del protocollo di vaccinazione nel 63.15% dei pazienti arruolati.

Un andamento simile è stato osservato considerando i pazienti che sviluppavano un titolo anticorpale anti-HBV pari a 100 UI/mL (livello considerato come titolo anticorpale ottimale) (8).

Engerix – La risposta immunitaria al protocollo di vaccinazione con Engerix B si è dimostrata più lenta con il raggiungimento di titoli anticorpali inferiori a quelli ottenuti nel gruppo Fendrix (Tab. II).

Il picco di sierconversione (inteso come percentuale di pazienti HBsAb positivi) è stato osservato dopo 15 mesi dalla prima immunizzazione nel 40% dell'intero gruppo di pazienti.

Solo due pazienti del gruppo Engerix B hanno raggiunto il massimo titolo anticorpale dosabile.

Memoria immunologica

La percentuale di pazienti con titoli anticorpali ritenuti protettivi (≥ 100 UI/mL) è andata diminuendo a partire dal 15° mese dall'inizio del protocollo di vaccinazione con una punta minima di 21 pazienti positivi (tra 38 pazienti ancora in vita) dopo 18 mesi (55.2% dell'intero campione).

Al termine dello studio, la percentuale di pazienti trattati con Fendrix con titolo anticorpale anti HBV >100 UI/mL era pari al 36.8% dell'intera popolazione arruolata.

Il gruppo trattato con Engerix B presentava titoli anticorpali stabili con positività significativa in 15 dei 40 pazienti ancora in vita dopo 18 mesi di trattamento (37.5%).

Il 17.5% dell'intero campione di pazienti ha evidenziato un titolo anticorpale >100 UI/mL all'ultimo controllo ematico effettuato.

Reazioni avverse

Non sono stati osservati eventi avversi in entrambi i gruppi di pazienti. Reazioni avverse secondarie sono elencate nella Tabella III. Nessun paziente ha sviluppato la positività per HBsAg durante il periodo dello studio.

Terapia dialitica praticata e tipologia di accesso vascolare

Non sono state osservate particolari differenze nei due gruppi di pazienti in base al tipo di trattamento emodialitico effettuato e/o in base alla tipologia di accesso vascolare (FAV o CVC) utilizzata.

I valori di KT/V erano simili in entrambi i gruppi di pazienti.

L'età biologica e quella dialitica erano più elevate nei pazienti *non responder* rispetto ai pazienti *responder*, sia nel gruppo Fendrix che in quello Engerix B (Tab. IV).

Tra i pazienti *non responder* era compresa una percentuale maggiore di portatori di CVC rispetto ai pazienti *responder* (56.2% vs 10.2%), mentre si rivela molto più alta la percentuale di pazienti *responder* tra coloro i quali erano sottoposti a emodiafiltrazione rispetto ai pazienti sottoposti a Bicarbonato dialisi *standard* (Tab. IV).

DISCUSSIONE

Questo studio prende in considerazione e valuta una popolazione di pazienti emodializzati che non avevano raggiunto un'adeguata protezione anticorpale verso il virus HBV.

La gran parte dei pazienti era rappresentata da soggetti inviati tardivamente al nostro reparto e mai visti

TABELLA IV - CARATTERISTICHE CLINICHE E DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI IN BASE ALLA RISPOSTA AL VACCINO

	<i>Responder</i>	<i>Non responder</i>
Età	66.5	77.08
Età dialitica	21.5	27.48
M/F	33/21	14/23
HD/HDF	33/21	32/5
CVC/FAV	5/49	13/23
Engerix		
Età	67.7	76.5
Età dialitica	27.1	32
M/F	13/7	10/16
HD/HDF	12/8	21/5
CVC/FAV	3/17	9/17
Fendrix		
Età	65.8	78.3
Età dialitica	18.2	18.6
M/F	20/14	4/7
HD/HDF	21/13	11/0
CVC/FAV	2/32	4/6

dallo specialista nefrologo nei sei mesi antecedenti l'inizio del trattamento emodialitico.

Tutto questo rappresenta un punto cruciale per analizzare i tassi di sieroconversione, più bassi rispetto a quanto riscontrato in letteratura. Lo stadio della malattia renale cronica e il primo protocollo di vaccinazione praticato costituiscono il fattore predittore più importante per l'efficacia della vaccinazione (5, 8), sia dal punto di vista della rapidità della risposta immunitaria sia da quello della durata della cosiddetta "memoria immunologica". Più a lungo viene ritardata la vaccinazione anti-HBV, meno efficace sarà la risposta immunitaria.

Successivamente, vanno considerati i dosaggi e la tipologia del protocollo di immunizzazione (7, 9, 10); nel nostro studio, abbiamo evidenziato che, sebbene sia stata studiata una popolazione costituita da pazienti cosiddetti "late referral", i tassi di sieroconversione erano più alti nei pazienti trattati con Fendrix rispetto a quelli ottenuti nella popolazione di pazienti trattata con Engerix B, nonostante la più lunga età dialitica, il tutto associato a una risposta immunitaria più rapida, a titoli anticorpali più elevati e a una memoria immunologica di durata nettamente maggiore.

Il Fendrix (un nuovo composto vaccinale) sembra mostrare maggiore efficacia rispetto al più datato Engerix B, specialmente nei pazienti a maggior rischio di infezioni, come quelli arruolati nella popolazione studiata (si tratta, come detto nelle premesse, di pazienti sostanzialmente immunodepressi).

Anche alla luce dei recenti dati pubblicati in letteratura (11, 12, 15), si ritiene che la somministrazione di tre dosi di vaccino induca un'immunizzazione più rapida e duratura e il mezzo adiuvante può contribuire in maniera determinante a raggiungere l'obiettivo.

Sebbene non siano stati specificamente analizzati in questo studio data la piccola dimensione del campione, altri punti cruciali da prendere in considerazione per ottenere dei buoni *outcomes* a distanza in termini di immunizzazione sono rappresentati sia dall'età anagrafica dei pazienti sia dall'età dialitica degli stessi, e questo a testimonianza dell'importanza di una strategia imperniata sulla vaccinazione precoce dei pazienti affetti da CKD, come evidenziato da DaRoza et al. (8).

D'altro canto, risulta di non facile spiegazione l'alta percentuale di *non responder* tra i pazienti dializzati portatori di CVC, nonostante la piena applicazione del protocollo di vaccinazione. Va osservato che i numeri erano piuttosto bassi, quindi i trend osservati potrebbero essere del tutto casuali. Essi, comunque, potrebbero essere giustificati dal fatto che la scelta di posizionare un CVC significa, in genere, trovarsi di fronte a pazienti in condizioni cliniche generali non brillanti, con un patrimonio vascolare notevolmente depauperato, con età anagrafica e dialitica quasi sempre maggiore rispetto ai pazienti portatori di FAV e con comorbidità cardiovascolari di notevole rilevanza clinica. Questo stesso discorso può essere applicato anche a tutto ciò che riguarda la scelta della terapia dialitica (Bicarbonato dialisi *standard* vs Emodiafiltrazione *on-line*). In conclusione, la nostra opinione riguardo allo studio appena discusso riguarda la possibilità di trarre i seguenti messaggi:

- la risposta immunitaria dipende strettamente da un precoce inizio del protocollo di immunizzazione in relazione con la storia clinica dei nostri pazienti;
- l'utilizzo del Fendrix comporta notevoli vantaggi in termini di rapidità e di durata d'azione;
- la migliore efficacia nella risposta immunitaria non comporta un aumento della percentuale di reazioni avverse al farmaco somministrato;
- le tecniche dialitiche di tipo convettivo e l'applicazione metodica delle Linee Guida DOQI per quanto concerne l'utilizzo dei CVC potrebbero comportare maggiori benefici in termini di risposta immunitaria ai protocolli di vaccinazione anti-HBV (13);
- l'invio precoce dei pazienti affetti da CKD dallo specialista nefrologo incrementa sensibilmente le possibilità del paziente di ottenere una rapida, duratura ed efficace protezione anticorpale nei confronti del virus dell'epatite B (14).

RIASSUNTO

I pazienti affetti da malattia renale cronica in stadio terminale e sottoposti a trattamento emodialitico presentano un'elevata incidenza di infezioni da HBV. La prevenzione primaria, tramite vaccinazione, è la scelta di primo livello per contrastare la morbilità da HBV. La profilassi può essere eseguita con l'impiego di due diversi tipi di vaccino, diversi per composizione e tipologia di adiuvanti.

Scopo dello studio è stato quello di valutare la risposta alla vaccinazione anti-HBV in una popolazione di pazienti emodializzati randomizzati in due gruppi di trattamento (Fendrix vs Engerix B).

92 pazienti sono stati randomizzati in due gruppi da 46 pazienti ciascuno: il gruppo Fendrix è stato sottoposto a quattro somministrazioni intramuscolari (da 20 mcg ciascuna), mentre i pazienti sottoposti a protocollo Engerix B sono stati sottoposti a tre somministrazioni (di 40 mcg ciascuna) con una dose booster opzionale

da 40 mcg nei pazienti non responder dopo due mesi dall'ultima somministrazione.

I tassi di siero-conversione sono risultati maggiori nel gruppo Fendrix con risposte più immediate, ad alte titolazioni e di più lunga durata per quanto concerne la memoria immunitaria.

Fendrix sembra essere maggiormente efficace soprattutto nei pazienti ad alto rischio di contrarre l'infezione, come nel caso dei pazienti arruolati. Allo scopo di ottenere dei buoni outcome in termini di immunizzazione sono fondamentali sia l'età biologica, sia l'età dialitica a dimostrazione che un punto chiave resta il nostro dovere di iniziare precocemente lo schema di vaccinazione.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Fabrizi F, Lunghi G, Poordad F, Martin P. Novel perspectives on hepatitis B vaccine in dialysis population. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 172-81.
2. Sali S. HBV vaccination in chronic renal failure patients. *Hepat Monthly* 2006; 6: 25-9.
3. Fabrizi F, Marzano A, Messa P, Martin P, Lampertico P. Hepatitis B virus infection in the dialysis population: current perspectives. *Int J Artif Organs* 2008; 5: 386-94.
4. Miller ER, Alter MJ, Tokars JT. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 32: 356-60.
5. Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int Suppl* 1997; 62: S79-82.
6. Chau KF, Cheng YL, Tsang DN, et al. Efficacy and Side Effects of Intradermal Hepatitis B Vaccination in CAPD Patients: A Comparison With the Intramuscular Vaccination. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 910-7.
7. Sali S, Alavian SM, Hajarizadeh B. Effect of levamisole supplementation on hepatitis B virus vaccination response in hemodialysis patients. *Nephrology* 2008; 13: 376-9.
8. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, et al. Stage of Chronic Kidney Disease Predicts Seroconversion After Hepatitis B Immunization: Earlier Is Better. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1184-92.
9. Kong NC, Beran J, Kee SA, et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 856-62.
10. Chiew Tong NK, Beran J, Kee SA, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2298-303.
11. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, Papakonstantinou S, Thomoglou V, Tsakiris D. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol* 2007; 68 (4): 228-34.
12. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in haemodialysis patients. *Vaccine* 2004; 22 (29-30): 3963-7.
13. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 2002; 58 (4): 301-4.
14. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29 (2): 239-45.
15. Surquin M, Tielemans CL, Kulcsar I, et al. Rapid, enhanced, and persistent protection of patients with renal insufficiency by AS02(V)-adjuvanted hepatitis B vaccine. *Kidney Int* 2010; 77 (3): 247-55.