

بررسی اثر داروی GM-CSF بر سطح سرمی Hbs-Ab در بیماران همودیالیزی مزمن

دکتر فرین رشید فرخی^۱، دکتر احمد رضا حاج فتحعلی^۲، *دکتر پیام صفوی نایینی^۳، دکتر سید عبدالرحیم خراسانی^۴،
دکتر جمیله عطاپور^۵، دکتر مهدی زنگی^۶، فاطمه دبیری^۷

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۶/۱۰/۱

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۶/۷/۱۰

تاریخ اعلام وصول: ۸۶/۲/۲۶

چکیده

سابقه و هدف: بیماران دیالیزی معمولاً در تولید آنتی بادی خفاظتی بر علیه آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت ب بعد از واکسیناسیون ناتوان هستند. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر و کارایی GM-CSF همراه با واکسن هپاتیت ب در بیماران دارای نارسایی مزمن کلیه می باشد.

مواد و روشها: ۴۱ بیمار با نارسایی مزمن کلیه تحت دیالیز در دو گروه دریافت کننده واکسن هپاتیت ب در ماههای ۱، ۲ و ۶ (گروه اول: ۱۹ نفر) یا دریافت کننده GM-CSF همراه با واکسیناسیون (گروه ب: ۲۲ نفر) قرار گرفتند. تمام بیماران فاقد HBsAg، anti-HCV و HIV serology بودند. باکمک ELISA تیتراژ آنتی بادی بر علیه آنتی ژن سطحی ویروس هپاتیت (HBsAb) در ماههای ۱ و ۷ بعد از اولین واکسن اندازه گیری شد.

یافته‌ها: در گروه مورد و شاهد به ترتیب مقدار آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت ب در ماه اول پس از دریافت اولین دوز واکسن ۴۱/۸ و ۲۴/۸ بود ($P=0/05$) که افراد دارای تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱۰ میلی متر واحد در سی سی (پاسخ ایمنی مناسب) نیز به ترتیب ۷۲/۷٪ و ۴۲/۱٪ بود ($P=0/047$) که پاسخ ایمنی در ماه اول در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود. در ارزیابی هفت ماه بعد از دریافت دوز اول واکسن در گروه مورد و شاهد به ترتیب مقدار آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت ۴۱/۸ و ۲۴/۸ بود ($P=0/13$) که افراد دارای تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱۰ میلی متر واحد در سی سی (پاسخ ایمنی مناسب) نیز به ترتیب ۷۲/۷٪ و ۶۳/۲٪ بود ($P=0/374$) که پاسخ ایمنی در ماه هفتم در گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت.

نتیجه گیری: مطالعه ما نشان داد که تزریق GM-CSF باعث بهبود پاسخ به واکسن هپاتیت شود.

کلمات کلیدی: بیماران دیالیزی، تیتراژ آنتی بادی، ویروس هپاتیت B، GM-CSF.

مقدمه

(۱-۳). جنسیت مذکر، افزایش سن، چاقی، استعمال دخانیات، الکلیسم و نقص ایمنی مزمن احتمال عدم پاسخ کافی به ایمونیزاسیون را افزایش می دهند (۴-۸). پاسخ آنتی بیوتیکی در بیماران دیابتی، نارسایی کلیه، بیماری مزمن کبدی و بیماران دارای ایمنی سرکوب شده مانند بیماران مبتلا به ایدز کاهش می یابد.

ایمونیزاسیون، شایعترین روش موثر برای پیشگیری از انتقال ویروس هپاتیت ب حاد و مزمن می باشد. سطح سرمی ایمن بر اساس برنامه توصیه شده معمول در ۹۰ تا ۹۹٪ افراد دارای ایمنی طبیعی بدست می آید، اما در افراد دارای نقص ایمنی این پاسخ ضعیف تر است.

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان مسیح دانشوری، گروه نفرولوژی

۲- دکترای حرفه ای، دانشگاه علوم پزشکی ارتش

۳- دکترای حرفه ای، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (* نویسنده مسول)

تلفن: ۰۹۱۲۱۱۲۰۸۸ آدرس الکترونیک: Payamsn@yahoo.com

۴- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، بیمارستان افضل پور کرمان، گروه داخلی

۵- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، بیمارستان شفاء کرمان، گروه روماتولوژی

۶- دکترای حرفه ای، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۷- کارشناس پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، بیمارستان افضل پور کرمان، بخش پیوند کلیه

هیپاتیت سی، بیماران تحت درمان با داروهای وقفه دهنده سیستم ایمنی و نیز بیمارانی که قصد پیوند در ماههای آینده را داشتند از این مطالعه حذف شدند. همچنین تعدادی از بیماران نیز در طول مطالعه فوت کرده یا پیوند شدند و نتوانستند مطالعه را به پایان برسانند. از آنجایی که تعداد زیادی از بیماران که در این بخش دیالیز می شدند در اغلب موارد واکسینه شده بودند، جمع آوری بیماران حدود یکسال به طول انجامیده و در مجموع ۴۷ بیمار وارد مطالعه شدند.

ابتدا اطلاعات مورد نیاز شامل سن، جنس، BMI، علت نارسایی کلیه، مصرف مواد مخدر و سیگار و نتایج تستهای آزمایشگاهی اعم از هموگلوبین، اوره، کراتینین، آلبومین جمع آوری و ثبت شد و سپس بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند که بیماران از قرار گیری خود در دو گروه مورد و یا شاهد اطلاعی نداشتند. به تمامی بیماران ۲۴ ساعت قبل از تجویز دارو بر حسب قرار گرفتن در گروه مورد یا شاهد داروی GM-CSF (با دز ۴ تا ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) یا دارو نما (آب مقطر) تجویز شد. (Single blind) همچنین به علت نقش احتمالی اریترپوئیتین در تولید آنتی بادی علیه آنتی ژن سطحی هیپاتیت از بیماران خواسته شد از یک هفته قبل از تجویز دارو یا دارو نما از اریترپوئیتین استفاده نکنند.

۲۴ ساعت پس از تجویز دارو واکسن هیپاتیت با دوز ۴۰ میکروگرم تجویز شد. یکماه و شش ماه بعد نیز واکسن هیپاتیت با همان دوز تکرار شد. محل تزریق دارو یا دارو نما نسج زیر جلدی بازوی اندام غیر غالب و محل تزریق واکسن هیپاتیت داخل عضله دلتوئید همان بازو بود. سطح سرمی آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی ویروس هیپاتیت ب نیز در دو نوبت یکماه و هفت ماه پس از تجویز اولین واکسن با روش الیزا (ELISA) اندازه گیری شد.

پس از جمع آوری اطلاعات، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۵ و با کمک آزمونهای آماری Chi-Square و Fisher's Exact Test مقایسه فراوانی جنسیت، بیماری دیابت، اعتیاد به سیگار و مواد مخدر و independent sample t-test و Mann-Whitney Test مقایسه میانگین سن، وزن، کفایت دیالیز، میزان هموگلوبین، آلبومین و کراتینین و سطح آنتی بادی انجام شد. سطح اطمینان ۹۵٪ نیز به عنوان پیش فرض تعیین شد.

بیمارانی که تحت درمان با دیالیز هستند، بیشتر از دیگران در معرض خطر عفونت هیپاتیت ب هستند و در مناطقی که واکسیناسیون بطور روتین صورت نمی گیرد نیمی از واحدهای دیالیز و ۲۲٪ افراد دیالیزی حامل هیپاتیت ب (HBsAg) مثبت هستند (۹). در ۵۰٪ بیماران نیز به سمت مزمن شدن با عوارض جدی می رود (۱۰).

از سال ۱۹۸۵ توسط Practices Advisory Committee Immunization واکسیناسیون هیپاتیت ب برای بیماران تحت دیالیز همانند دیگر گروههای در معرض خطر توصیه شد (۱۱) ولی درصد پاسخ پایین تری برای ایمونیزاسیون در این بیماران دیده شد (۱۴-۱۲) تغییرات شدید در عملکرد ایمنی سلولی یا هومورال در این بیماران می تواند توجیه کننده این عدم پاسخ کافی باشد (۱۵).

روشهای مختلفی جهت بهبود پاسخ دهی بیماران دیالیزی به واکسن هیپاتیت ب کار گرفته شده است که شامل افزایش دوز واکسن (۱۶)، افزایش دفعات تجویز واکسن (۱۶)، تجویز داخل جلدی واکسن به جای تجویز عضلانی (۱۷) و تجویز واکسن در مراحل قبل از نیاز به شروع دیالیز می باشند (۱۸).. استفاده همزمان از ترکیبات روی (۱۹) یا داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی مثل گاما انترفرون (۲۰)، اینترلوکین ۲ (۲۱)، تایمپتین (۲۲)، لوامیزول (۲۳) نیز به عنوان عوامل بهبود دهنده پاسخ به واکسن هیپاتیت در بیماران دیالیزی مطرح شده اند.

شواهد رو به افزایشی از اثر (GM-CSF) granulocyte macrophage colony-stimulating factor بر افزایش پاسخ ایمنی به واکسن در عفونتها و سرطانها وجود دارد (۲۴-۲۶). ما نیز بر آن شدیم تا در این مطالعه اثر تجویز داروی GM-CSF بر پاسخ به واکسن هیپاتیت ب در بیماران دیالیزی را مورد بررسی قرار دهیم.

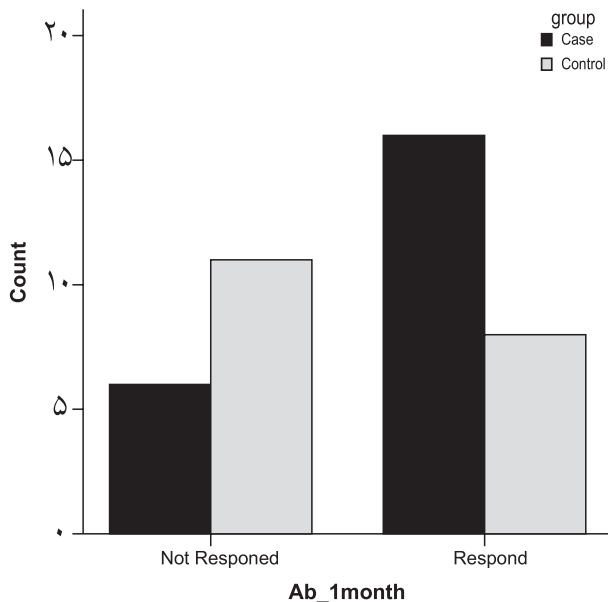
مواد و روشها

این مطالعه بر روی بیماران با نارسایی مزمن که تحت دیالیز هفته ای سه بار، هر بار چهار ساعت بودند انجام گرفت. از بیماران فاقد سابقه واکسیناسیون، تیتراژ آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هیپاتیت ب چک و آنهایی که سطح این آنتی بادی در آنها کمتر از ۱۰ واحد در سی سی بود پس از اخذ رضایت وارد مطالعه شدند. در این میان بیماران بدحال، بیماران دچار عفونت فعال یا تومور بدخیم، بیماران دارای آنتی ژن سطحی هیپاتیت ب و یا آنتی بادی ضد

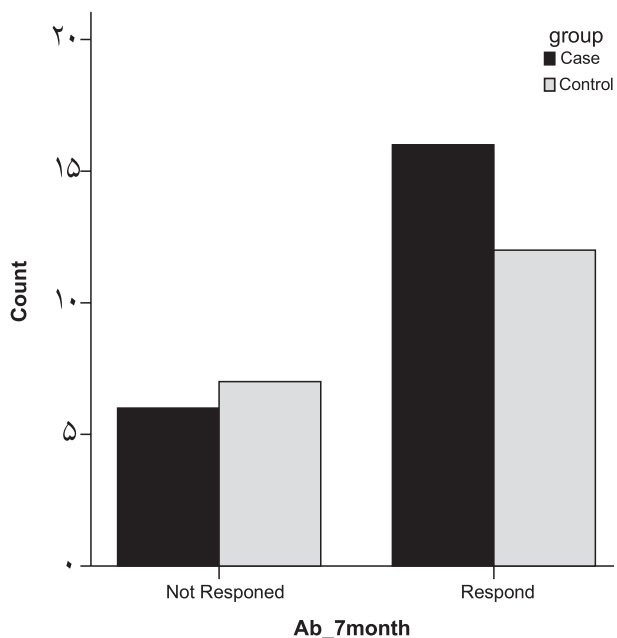
یافته‌ها

میلی متر واحد در سی سی (پاسخ ایمنی مناسب) نیز به ترتیب ۷۲/۷٪ و ۶۳/۲٪ بود ($P=0/374$) که پاسخ ایمنی در ماه هفتم در گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت (نمودار ۱ و ۲).

در ارزیابی اثر عواملی چون سن، گروه درمانی، جنسیت، وزن، کفایت دیالیز، میزان هموگلوبین، آلبومین و کراتینین و سطح آنتی



نمودار ۱- پاسخ ایمنی بیماران در دو گروه مورد و شاهد به تزریق هپاتیت B بعد از یکماه



نمودار ۲- پاسخ ایمنی بیماران در دو گروه مورد و شاهد به تزریق هپاتیت B بعد از هفت ماه

این مطالعه بر روی ۴۱ بیمار اعم از ۲۴ مرد (۵۸/۵٪) و ۱۷ زن (۴۱/۵٪) با میانگین سنی $49/2 \pm 14/7$ (در محدوده ۲۳ تا ۸۰ سال) صورت گرفت. از بین این بیماران ۲۲ بیمار در گروه مورد و ۱۹ بیمار در گروه شاهد بودند. میانگین وزن این بیماران $56/1 \pm 11/7$ بود و در ارزیابی آزمایشگاهی این بیماران میانگین هموگلوبین، کراتینین، آلبومین به ترتیب $9/9 \pm 1/9$ ، $7 \pm 2/1$ و $6/8$ بود.

در بررسی علت زمینه‌ای نارسایی کلیه در این بیماران، در ۵۱/۳٪ سابقه دیابت، ۱۲/۸ فشارخون، ۷/۷٪ سندرم نفروتیک، ۱۰/۳٪ علل ارولوژیک، ۲/۶٪ لوپوس و ۱۵/۴٪ نامشخص بود. در ارزیابی گروه خونی بیماران ۱۲٪ A-، ۲۸٪ A+، ۱۲٪ B+، ۱۲٪ AB+، ۴٪ O-، ۳۲٪ O+ داشتند. ۶۳/۴٪ بیماران نیز دارای سابقه مصرف سیگار یا تریاک بودند.

در ارزیابی گروه مورد و شاهد، بیماران گروه مورد دارای میانگین سنی $51/7 \pm 14/6$ و ۶۳/۶٪ مرد بوده‌اند که با گروه شاهد که دارای میانگین سنی $46/3 \pm 14/6$ و ۵۲/۶٪ مرد بوده‌اند دارای تفاوت معنی داری نبوده‌اند ($P=0/537$ و $P=0/244$). همچنین میانگین هموگلوبین، کراتینین، آلبومین در گروه مورد به ترتیب 10 ± 2 ، $6/8 \pm 1/7$ و $4/4 \pm 0/9$ و در گروه شاهد به ترتیب $9/6 \pm 1/8$ ، $7/3 \pm 2/4$ و $9/7$ بود که این دو گروه از نظر یافته‌های آزمایشگاهی نیز دارای تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0/5$ ، $P=0/51$ و $P=0/17$). همچنین این دو گروه از نظر بیماریهای زمینه‌ای نارسایی کلیه و نوع گروه خون نیز دارای تفاوت معنی داری با هم نبودند ($P>0/05$).

در ارزیابی بیماران در دو گروه مورد و شاهد مقدار سطح سرمی آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت پایه در این دو گروه به ترتیب ۱/۶۳ و ۱/۶۵ بود ($P=0/11$). همچنین در گروه مورد و شاهد به ترتیب مقدار آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت در ماه اول پس از دریافت اولین دوز واکسن ۴۱/۸ و ۲۴/۸ بود ($P=0/05$) که افراد دارای تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱۰ میلی متر واحد در سی سی (پاسخ ایمنی مناسب) نیز به ترتیب ۷۲/۷٪ و ۴۲/۱٪ بود ($P=0/047$) که پاسخ ایمنی در ماه اول در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود. در ارزیابی هفت ماه بعد از دریافت دوز سوم واکسن در گروه مورد و شاهد به ترتیب مقدار آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت ۴۱/۸ و ۲۴/۸ بود ($P=0/13$) که افراد دارای تیتراژ آنتی بادی بیشتر از ۱۰

تمایز و مهاجرت سلولهای دندریتیک، تشدید تمایز پیشتاز خونی در مغز استخوان و ایجاد واکنش‌های موضعی در محل تزریق باعث بهبود پاسخ به واکسن هپاتیت شود (۲۲ و ۲۳).

مطالعات مختلفی با نتایج متفاوت جهت بررسی اثر داروی محرک کولونی گرانولوسیت-ماکروفاژ بر پاسخ به واکسن هپاتیت در بیماران دیالیزی انجام شده است. یک متا آنالیز که در سال ۲۰۰۶ انجام شده و ۷ مقاله را مورد بررسی قرار داده اثر مثبت این دارو را در وضعیت سرولوژیک بیماران دیالیزی نشان داده است (۲۴).

در مطالعه ما نیز تیتراژ آنتی بادی در بیماران که این دارو را قبل از دریافت واکسن هپاتیت دریافت کرده بودند به طور قابل ملاحظه‌ای از گروه کنترل بیشتر بود.

بنابراین مطالعه ما نشان می‌دهد که استفاده از داروی محرک کولونی گرانولوسیت-ماکروفاژ قبل از تجویز واکسن هپاتیت می‌تواند باعث افزایش تیتراژ آنتی بادی ضد ویروس هپاتیت شود و این تفاوت حتی پس از ۷ ماه پس از تجویز دارو نیز قابل توجه بود. و بنابراین، این دارو می‌تواند در بهبود پاسخ به واکسن هپاتیت مؤثر باشد. البته همانطور که در قسمت نتایج مشاهده شد اگر حداقل تیتراژ ۱۰ میلی واحد در سی سی را به عنوان پاسخ به واکسن هپاتیت در نظر بگیریم، علیرغم بالاتر بودن قابل توجه تیتراژ آنتی بادی در ماه هفتم از نظر حداقل تیتراژ قابل قبول تفاوتی بین دو گروه وجود نداشت. اما این تفاوت در ماه اول پس از تجویز واکسن قابل توجه بود. بنابر این اگر حداقل سطح سرمی قابل قبول آنتی بادی از نظر ایجاد مقاومت در برابر ویروس هپاتیت ب همان اثری را داشته باشد که مقادیر بالاتر آن دارند تجویز داروی محرک کولونی گرانولوسیت-ماکروفاژ در ماههای اول تجویز واکسن احتمال ابتلا را کم می‌کند و پس از تجویز دزهای بعدی واکسن حداقل سطح سرمی مؤثر آنتی بادی در تعداد مشابهی از بیماران دو گروه ایجاد می‌شود.

گذشته از این به دلیل گران بودن داروی محرک کولونی گرانولوسیت-ماکروفاژ و اینکه احتمالاً با افزایش رعایت توصیه‌های بهداشتی در بخش‌های دیالیز، استفاده کمتر از فراورده‌های خونی و بررسی محصولات خونی از نظر فاکتورهای ویروسی، شیوع هپاتیت ب در بخش‌های دیالیز رو به کاهش است، لذا مقرون به صرفه بودن مصرف این دارو جهت این بیماران نیاز به بررسی بیشتری دارد.

بادی پایه بر میزان پاسخ ایمنی بیمار در ماه هفتم پس از واکسناسیون، تنها هموگلوبین پیشگو کننده این پاسخ ایمنی با افزایش احتمال ۲/۱ برابر (۰/۰۴۲ < P و CI ۹۵٪: ۴/۲-۱/۰۲) بود.

بحث و نتیجه‌گیری

همانگونه که در قسمت مقدمه اشاره شد مطالعات نشان داده‌اند که بیماران همودیالیزی مزمن به علت ضعف ایمنی همورال و سلولار پاسخ مناسبی به واکسن هپاتیت ب نشان نمی‌دهند. در بیماران مورد مطالعه ما نیز پاسخ به واکسن یک ماه پس از اولین دوز واکسن در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۷/۷٪ و ۱/۴۲٪ بوده است و در یک ماه پس از دریافت سومین دوز واکسن در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۷/۷٪ و ۲/۶۳٪ بوده است. در این مطالعه مانند بسیاری از مطالعات دیگر پاسخ قابل قبول به واکسن هپاتیت را تیتراژ آنتی بادی ضد آنتی ژن سطحی هپاتیت ب بالاتر از ۱۰ میلی واحد در سی سی در نظر گرفتیم. بر اساس مطالعات انجام شده دیگر ۵۰-۸۰٪ بیماران دیالیزی به واکسن هپاتیت پاسخ می‌دهند. (۸-۶) بنابر این به نظر می‌رسد که مشکل پاسخ دهی به واکسن هپاتیت در بخش‌های دیالیز ما نیز وجود دارد.

تفاوت میانگین آلبومین، هموگلوبین و کراتینین سرم و نیز تفاوت میانگین سن و وزن و توزیع جنسی، مصرف مواد مخدر و وجود دیابت در بیمارانی که به واکسن هپاتیت پاسخ قابل قبولی داده بودند با آنها که به واکسن پاسخ مناسبی نداده بودند مورد بررسی آماری قرار گرفت که این مقادیر تنها در مورد تفاوت هموگلوبین اهمیت آماری داشت. نکته اینکه همراهی آنتی با مقاومت به واکسن هپاتیت در بیماران دیالیزی مزمن در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است (۱۰). ولی اینکه آیا آنتی باعث مقاومت به واکسن هپاتیت می‌شود یا عاملی که باعث مقاومت به واکسن می‌شود می‌تواند در ایجاد آنتی بیمار نیز نقش داشته باشد احتیاج به بررسی‌های بیشتری دارد.

یکی از داروهای پیشنهاد شده برای بهبود پاسخ به واکسن هپاتیت داروی محرک کولونی گرانولوسیت-ماکروفاژ می‌باشد و تجویز این دارو می‌تواند از طریق افزایش تولید سلولهای خاخره‌ای از سلولهای B، T فعال شدن ماکروفاژها و بقیه سلولهای موثر، افزایش سلولهای هیستو کومپتیبیلیتی کلاس ۲ در سطح سلولهای ماکروفاژ، افزایش

تشکر و قدردانی

با تشکر از مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند.

References

- Egea E, Iglesias A, Salazar M, Morimoto C, Kruskall MS, Awdeh Z, et al. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991; 173(3): 531–8.
- Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;321(11):708–12.
- Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993 Apr 9; 42 (RR-4):1–18.
- Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1368–75.
- Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, et al. Memory T cells and vaccines. *Vaccine* 2003;21(5–6):419–30.
- Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31(1):230–4.
- Huang CC. Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12(9–10):S236–41.
- Arslanoglu I, Cetin B, Isguven P, Karavus M. Anti-HBs response to standard hepatitis B vaccination in children and adolescents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(4):389–95.
- Jacobs C, Brunner FP, Chantler C et al. Combined report or regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc Eur Dialysis Transplant Assoc* 1978; 14: 3–67.
- Crosnier J, Jungers P, Conrouce AM et al. Randomised placebo controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French hemodialysis units. II. Hemodialysis patients. *Lancet* 1981; 1: 797–800.
- Szmunness W, Stevens CE, Harley EJ et al. Hepatitis B vaccine. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States. *N Engl J Med* 1980; 303: 833–841.
- Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J, Bagros P. Vaccine against hepatitis B: 18 month prevention in a high risk setting. *Med Microbiol Immunol* 1978; 166: 109–118.
- Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunness W and the Dialysis Vaccine Trial Study Group. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496–501.
- Kirkpatrick CH, Wilson WEC, Talmage DW. Immunologic studies in human organ transplantation. I. Observation and characterisation of suppressed cutaneous reactivity in uraemia. *J Exp Med* 1964; 119: 727–742.
- Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM et al. Effects of different dose levels and vaccination schedule on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Vaccine* 1990; S47: 88–90.
- Rangel, M. C. ; Coronado, V. G. ; Euler, G. L. ; Strikas, R. A. Vaccine Recommendations for Patients on Chronic Dialysis. *Seminars in Dialysis, Volume 13, Number 2, 1 March 2000, pp. 101-107(7)*
- Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli. Intradermal versus intramuscular hepatitis b re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective study with cost effectiveness evaluation. *Nephrol dial transplant* 1997; 12: 1204-11
- DaRoza G; Loewen A; Djurdjev O; Love J; Kempston C; Burnett S; Kiaii M; Taylor PA; Levin A. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003 Dec;42(6):1184-92.
- Rawer P, Willems WR, Breidenback T. ; Guttman W. ; Pabstw, Schutterle G. "Seroconversion rate, hepatitis B vaccination, haemodialysis and zinc supplementation". *Kidney Int.* 1987; 32: 149-152
- JA Quiroga 1, I Castillo 1, J C Porres, S Casado, F Sáez, M G Martínez. Recombinant -interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Hepatology Volume 12, Issue 4 , Pages 661 – 663*
- JM Mauri and M Valles. Effects of recombinant interleukin-2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated, non-responder, chronic uraemic patients. Collaborative Group of Girona. *Nephrology Dialysis Transplantation, Vol 12, Issue 4 729-732*
- Donati D. ; Gastaldi L; "Controlled trial of tymopentin in haemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination". *Nephron.* 1988; 50: 133-6
- M. Deniz Aylia, Cüneyt Ensaria, Meltem Aylib, Fahri Mandirolua, Suat Muta. Effect of Oral Levamisole Supplementation to Hepatitis B Vaccination on the Rate of Immune Response in Chronic Hemodialysis Patients.

- Nephron 2000; Vol. 84, No. 3: 291-2
- 24- Kapoor, D, Aggarwal, S. R, Singh, N. ; Thakur, Sarin, S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor enhances the efficacy of hepatitis B virus vaccine in previously unvaccinated haemodialysis patients. J Viral Hepat 1999; 6: 405-9
- 25- Morrissey PJ, Bressler L, Park LS, Alpert A, Gillis S. Granulocytemacrophage colony-stimulating factor augments the primary antibody response by enhancing the function of antigen-presenting cells. J Immunol 1987; 139(4): 1113-9.
- 26- Okamura S, Tanaka T, Yamaga S, Omori F, Niho Y. The effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the induction of lymphokine-activated killer cells in vitro. Int J Immunopharmacol 1991; 13(5): 587-93.

Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant for hepatitis B vaccination

Rashid Farrokhi F;MD¹, Hajfathali AR;MD², *Safavi Naeeni P;MD³, Ata pour J;MD⁴, Zangi M;MD⁵
Dabiri F;Msc⁶, Khorasani Ab;MD⁷

Abstract

Background: Chronic dialysis patients often fail to produce protective antibodies to hepatitis B virus surface antigen after vaccination towards hepatitis B virus (HBV). The aim of this study was to evaluate efficacy and safety of GM-CSF as adjuvant to hepatitis B vaccine in patients with ESRD.

Materials and Methods: 41 consecutive patients with chronic renal failure (CRF), commenced on dialysis, were stratified to receive either 40 mg HBV vaccine at 0, 1, 2 and 6 months (group A, n = 19) or 3 mg kg⁻¹ GM-CSF on day 1 followed by the vaccination schedule described above (group B, n = 22). All patients were negative for Hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to hepatitis C virus (anti-HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) serology. Titres of antibody to HBsAg (HBsAb) were quantitatively assayed, using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), at 1, and 7 months from the first dose of vaccination.

Results: Only 42.1% of the patients in group A developed protective antibody levels (mean HBsAb: 24.8 IU l⁻¹) after first month and 63.2% of responders developed protective antibody levels (HBsAb >10 IU l⁻¹) only after the seventh dose of vaccination. In contrast, 72.7% of patients in group B developed protective levels of HBsAb at the end of first month (mean HBsAb: 41.8 IU l⁻¹) (P < 0.05). 72.7% of the responders were protected after third dose of vaccination (P = 0.374). No serious adverse effects of GM-CSF were observed in group B.

Conclusion: Our study showed improved seroprotection rates with HBV vaccine after GM-CSF administration.

Keywords: Chronic Renal Failure, Dialysis, GM-CSF

1- Assistant Professor, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Masih Daneshvari Hospital, Department of Nephrology

2- General Physician, Army University of Medical Sciences

3- (*Corresponding Author) General Practitioner, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Mob: 09121112088 E-mail: payamsn@yahoo.com

4- Assistant Professor, Kerman University of Medical Sciences, Shafa Hospital, Department of Rheumatology

5- General Practitioner, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

6- Msc, Kerman University of Medical Sciences, Afzali Pour Hospital

7- Assistant Professor, Kerman University of Medical Sciences, Afzali Pour Hospital, Department of Internal