

Вакцинация против вирусного гепатита В пациентов, перенесших трансплантацию печени по причинам, не связанным с гепатитом В

В.Е. Сюткин, А.А. Салиенко, Д.Е. Сюткина, А.В. Чжао

Московский центр трансплантации печени НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Контакты: Владимир Евгениевич Сюткин vsyutkin@rambler.ru

Цель работы — сравнение эффективности вакцинации против вирусного гепатита В (HBV) в группах больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) по причинам, этиологически не связанным с HBV, с использованием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) в качестве адъюванта и без адъювантов.

Материалы и методы. Вакцинация против HBV проводилась 18 больным, перенесшим ОТП в связи с заболеваниями печени, этиологически не связанными с инфекцией HBV. Девять пациентов получали двойные дозы вакцины по схеме 0, 1 и 2 мес с адъювантом (молграмостим). Группу сравнения составили 9 больных, получавших двойные дозы вакцины без адъюванта.

Результаты. В группе больных, вакцинированных по схеме с адъювантом, у 4 пациентов (44,4%) наблюдался значительный иммунный ответ (анти-HBs > 200 мМЕ/мл). Ни у одного пациента из группы сравнения такого ответа не отмечено ($p=0,037$).

Выводы. Применение молграмостима в качестве адъюванта при вакцинации против HBV больных, перенесших ОТП, увеличивает ее эффективность.

Ключевые слова: вакцинация, гепатит В, ортотопическая трансплантация печени, молграмостим, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Vaccination against viral hepatitis B in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B-unassociated causes

V.E. Syutkin, A.A. Saliyenko, D.E. Syutkina, A.V. Chzhao

Moscow Liver Transplantation Center of N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

To study efficiency of molgramostim as an adjuvant in HBV vaccination we randomized 18 pts after OLT due to non-HBV causes. Nine pts received GM-CSF (150 mcg of sc 24 h before 1st dose of vaccine). Other 9 pts received only vaccine. Both groups of pts did not differ in sex, age, immunosuppression and received vaccine in double doses (40 mcg im) by similar way (0, 1 and 2 Mo). Anti-HBs titers were estimated in 3 Mo after the last dose of vaccine.

High anti-HBs titer (>200 mME/ml) achieved 4 pts (44%) from the GM-CSF group and nobody from the control group ($p=0.037$). No serious adverse effects occurred.

Conclusion: GM-CSF may be useful as an adjuvant in HBV vaccination after OLT.

Key words: GM-CSF, HBV, vaccination, liver transplantation, molgramostim

Введение

У больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) в связи с заболеваниями печени, не связанными с вирусным гепатитом В (HBV), может развиваться HBV-инфекция трансплантата *de novo*. Ее частота в регионах, не эндемичных по гепатиту В, составляет до 5%, а в эндемичных — до 15% случаев [1–3]. В условиях иммуносупрессии HBV-инфекция может вызвать быстрое прогрессирование гепатита с формированием цирроза трансплантата, что приводит к уменьшению продолжительности жизни трансплантата и реципиента.

Основным источником такой инфекции, как правило, является донорская печень, полученная от лица, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, т. е. перенесшего ранее гепатит В [4]. Ре-

гламенты трансплантационных координаторов во многих странах до настоящего времени не предусматривают обязательного определения анти-HBc у донора, а в связи с ограниченностью донорских органов печень, полученную от таких доноров, можно использовать для трансплантации. В ряде случаев HBV-инфекция трансплантата *de novo* может развиваться и при пересадке печени от донора без анти-HBc. В этих случаях обсуждается возможность реактивации инфекции реципиента, трансфузионный путь заражения или наличие у донора «скрытой» HBV-инфекции.

Имеются сообщения, что наличие защитных антител (анти-HBs) в сыворотке крови реципиента препятствует развитию HBV-инфекции трансплантата *de novo* [5, 6]. Эти антитела могут быть получены пу-

тем пассивной иммунизации или вакцинации против HBV. Специфический иммуноглобулин (Гепатект) с повышенным содержанием анти-HBs (HB-Ig) эффективен, но его применение ограничивается высокой стоимостью и необходимостью парентерального введения в течение длительного времени. Необходимость длительного поддержания высокой концентрации защитных антител в сыворотке реципиента привела к изучению возможностей активной иммунизации против HBV больных, находящихся в «Листе ожидания», и после ОТП.

К настоящему времени существуют доступные вакцины против HBV (Энджерикс, Рекомбивакс), которые широко используются для профилактики HBV-инфекции в различных группах больных и имеют хороший профиль безопасности. Общепринятая схема вакцинации против HBV иммунокомпетентных лиц подразумевает трехкратное введение 20 мкг рекомбинантной вакцины (по схеме 0, 1 и 6 мес). Проведение вакцинации по такой схеме позволяет получить анти-HBs в концентрации более 10 мМЕ/мл в 95% случаев.

Эффективность вакцинации против HBV после ОТП значительно ниже, чем в других группах больных [7]. Увеличение разовой дозы вакцины или кратности вакцинации, а также интенсификация схемы вакцинации, по-видимому, не приводят к увеличению ее эффективности. Другим направлением повышения иммуногенности вакцины против HBV у больных, перенесших ОТП, является использование адъювантов. В качестве одного из возможных адъювантов обсуждается гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМКСФ) [8, 9]. Пр продемонстрирована эффективность ГМКСФ в качестве адъюванта при вакцинации против HBV в группах больных, проходящих лечение хроническим гемодиализом, а также у больных, инфицированных ВИЧ [10, 11]. Известно, что иммуногенность стандартных режимов вакцинации против HBV в этих группах больных значительно ниже, чем в общей популяции [12]. Эффективность ГМКСФ в качестве адъюванта при вакцинации больных, перенесших ОТП, остается неизученной.

Цель работы — сравнить эффективность вакцинации против HBV в группах больных, перенесших ОТП по причинам, этиологически не связанным с HBV, с использованием ГМКСФ в качестве адъюванта и без адъювантов.

Материалы и методы

Вакцинация против HBV проводилась 18 больным, перенесшим ОТП в связи с заболеваниями печени, этиологически не связанными с HBV-инфекцией (HBsAg-негативными на момент ОТП), у которых отсутствовали анти-HBs в сыворотке крови. Больные распределялись по группам случайным образом. Первую группы составили 9 пациентов, которым проводилась вакцинация двойными (по 40 мкг) до-

зами вакцины Энджерикс-В по схеме 0, 1 и 2 мес. За 24 ч перед введением первой дозы вакцины больным этой группы проводилось введение 150 мкг ГМКСФ (молграмостима) подкожно (Неостим, СПб, Россия). Группу сравнения составили 9 больных, получавших только двойные дозы вакцины Энджерикс-В по той же схеме.

Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям и проводимой иммуносупрессивной терапии (см. таблицу).

Клиническая характеристика изученных групп больных

Параметр	Основная группа (n=9)	Группа сравнения (n=9)
Пол:		
мужской	4	3
женский	5	6
Возраст при ОТП, лет	37,8	46,2
(Ме, 95% ДИ)	(30,1–50,4)	(33,9–55,5)
Наблюдение после ОТП, мес	16,3	20,5
(Ме, 95% ДИ)	(6,8–56,6)	(11,0–42,7)
Диагноз до ОТП:		
гепатит С	2	5
аутоиммунные болезни печени	2	3
гепатоцеллюлярный рак	3	1
прочие	5	1
Наличие анти-HBs при вакцинации	2	2
Циклоспорин/такролимус	4/5	2/7
Микофеноловая кислота/преднизолон	2/1	1/0

Примечание. Ме — медиана наблюдения, ДИ — доверительный интервал.

Результаты

Результаты вакцинации оценивались через 3–6 мес после введения 3-й дозы вакцины. В основной группе, в которой больные перед введением 1-й дозы вакцины получали адъювант (ГМКСФ), у 4 (44,4%) пациентов наблюдался сильный иммунный ответ с быстрой выработкой анти-HBs в высокой концентрации (> 200 мМЕ/мл). Ни у одного пациента из группы сравнения такой сильный иммунный ответ не наблюдался ($p=0,037$).

У 3 больных из группы сравнения наблюдался умеренный иммунный ответ (концентрация анти-HBs составила соответственно 16 мМЕ/мл, 79 мМЕ/мл и 186 мМЕ/мл). У остальных больных иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В получить не удалось.

Больным, у которых наблюдался сильный иммунный ответ на вакцинацию против HBV, была про-

ведена трансплантация по поводу алкогольного цирроза, болезни Вильсона, гепатоцеллюлярного рака и криптогенного цирроза печени.

У всех больных, у которых наблюдался какой-либо ответ на вакцинацию против HBV, на момент начала вакцинации отсутствовали анти-HBc. В одном случае они исчезли после ОТП и начала иммуносупрессивной терапии, у остальных пациентов каких-либо признаков перенесенной инфекции HBV не наблюдалось на момент ОТП.

У 1 пациентки из основной группы, перенесшей ОТП в связи с циррозом печени в исходе аутоиммунного гепатита и не имевшей на момент проведения вакцинации каких-либо признаков инфекции HBV, через 1 мес после ее завершения в крови стал определяться HBsAg и ДНК HBV в минимальных количествах (640 мМЕ/мл). Антитела к антигенам HBV отсутствовали. Ситуация была расценена как HBV-инфекция *de novo*, назначен ламивудин в дозе 100 мг/сут. Через 1 мес после начала терапии ДНК HBV перестала определяться в крови, HBsAg сохраняется до настоящего времени (в течение 5 мес), какие-либо антитела к антигенам HBV так и не появились. Клинических признаков активного гепатита нет.

Обсуждение

Большая часть исследований, посвященных изучению вакцинации против HBV больных, перенесших ОТП, проведена в небольших (до 20 чел) группах больных, которые перенесли трансплантацию по поводу терминальных стадий гепатита В и получали или получают иммунопрофилактику HB-Ig. Несколько трансплантационных центров изучили ускоренные схемы вакцинации или повторное введение бустерных доз вакцины. Содержание анти-HBs > 10 мМЕ/мл считается достаточным для обеспечения защиты от HBV-инфекции у иммунокомпетентных больных. В большинстве исследований, проведенных в группах больных после ОТП, для эффективного предотвращения возвратной HBV-инфекции рекомендуется поддерживать содержание анти-HBs на уровне > 100 мМЕ/мл [13, 14].

Испанские авторы сообщают, что эффективность вакцинации против HBV у больных, получивших 1 или 2 курса троекратной вакцинации двойными дозами после 18-месячной иммунопрофилактики HB-Ig, составила только 24% [15]. М. Angelico и соавт. (2002) получили анти-HBs только у 18% больных в результате троекратной вакцинации после завершения иммунопрофилактики [16]. D. Di Paolo и соавт. (2006) начинали иммунизацию против HBV двойными дозами вакцины (троекратно с интервалом в 1 мес) через 2 нед после завершения комбинированной профилактики HB-Ig и ламивудином. После завершения 1-го и 2-го курсов вакцинации ни в одном из случаев не удалось получить анти-HBs в количестве, превышавшем исходное [17]. Аналогичные ре-

зультаты сообщаются другими исследовательскими коллективами [18–21].

Мы изучали эффективность вакцинации против HBV в группе больных, перенесших ОТП по не связанным с HBV причинам, поэтому прямое сопоставление с результатами указанных выше исследований может оказаться не вполне корректным.

Опубликованы 2 работы, в которых приведены результаты вакцинации против HBV после ОТП, проведенной по причинам, не связанным с HBV, у пациентов, получивших печень от живого родственного донора (ЖРД), имевшего анти-HBc. В исследовании Y. Soejima и соавт. (2007) активная иммунизация проводилась после завершения курса иммунопрофилактики HB-Ig. У 6 (54,5%) из 11 взрослых реципиентов после вакцинации удалось отказаться от продолжения иммунопрофилактики, причем у 4 из них пик анти-HBs достигал > 1000 мМЕ/мл [22]. J.B. Park и соавт. (2008) проводили вакцинацию против HBV после годичного курса иммунопрофилактики HB-Ig 14 детям. Вакцинация оказалась способной поддерживать содержание анти-HBs в крови > 100 мМЕ/мл в течение 26,5 мес (Me) у 12 детей, получивших в среднем 2,03 дозы вакцины [23].

С.Н. Kwon и соавт. (2006) также изучали результаты вакцинации против HBV в группе детей, получивших печень от ЖРД. Вакцинация проводилась, если донор или реципиент имели анти-HBc, а также в случаях, когда исходное содержание анти-HBs в крови реципиента было < 20 мМЕ/мл независимо от серологического профиля маркеров HBV. Вакцинация оказалась эффективной у 34 из 37 детей. За время наблюдения 33,6 мес (Me) в 15 случаях для поддержания адекватного содержания анти-HBs оказалось достаточно однократного введения вакцины, в остальных 18 случаях требовались дополнительные бустерные введения [24].

Относительно высокая эффективность вакцинации против HBV, полученная в этих исследованиях, может объясняться преимущественно детским контингентом больных, особенностями трансплантации печени от ЖРД, предшествующим использованием HB-Ig или наличием иммунологической памяти (так называемым приспособительным переносом иммунитета).

Лица, имеющие анти-HBc, и лица без серологических признаков HBV могут по-разному отвечать на вакцинацию против HBV. В ряде случаев анти-HBc являются единственным серологическим признаком перенесенной HBV-инфекции, сохраняющимся в течение длительного времени. У других больных присутствие анти-HBc обусловлено латентной инфекцией с сохраняющимся низким уровнем репликации вируса. В зависимости от причины появления данного серологического профиля результаты вакцинации против HBV будут различны. Лица, у которых анти-HBc в отсутствие HBsAg и анти-HBs являются следствием

перенесенной инфекции, имеют иммунологическую память и обычно получают быстрый иммунологический ответ на введение вакцины. Этим пациентам для обеспечения высокого титра защитных антител бывает достаточно назначения 1 дозы вакцины. Больные с латентной HBV-инфекцией и сохраняющимся низким уровнем репликации HBV не отвечают на введение полной дозы вакцины [25]. В сравниваемых нами группах было по 2 пациента, которые к моменту вакцинации имели анти-HBs. В то же время известно, что иммуносупрессивная терапия подавляет выработку антител, что, возможно, маскировало дебют HBV-инфекции *de novo* у 1 из наших пациенток и воспрепятствовало эффективной вакцинации.

Мы провели сравнительное контролируемое исследование, которое по количеству включенных пациентов было сопоставимо с неконтролируемыми исследованиями, результаты которых приведены выше. Результаты вакцинации в контрольной группе оказались неудовлетворительными. Был получен слабый иммунологический ответ на вакцинацию у одной из пациенток и иммунный ответ средней силы в 2 других случаях, в то время как в группе больных, которым перед введением первой дозы вакцины назначался ГМКСФ, у 4 (44%) из 9 пациентов наблюдался сильный иммунный ответ на вакцинацию.

Использование адъювантов с иммуностимулирующими свойствами в сочетании с рекомбинантными вакцинами 3-го поколения, содержащими S, пре-S1, пре-S2 антигены HBV, позволило повысить эффективность иммунного ответа у больных, которым ОТП проведена в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени [26–30]. С.М. Ло и соавт. (2007) исследовали эффективность вакцины, содержащей указанные антигены. Содержание анти-HBs > 100 мМЕ/мл получено в 35% случаев [26]. В исследовании авторов из Берлина новая адъювантная (3-деацелированный монофосфорил липид А и Quillaja saponaria) вакцина обеспечила длительный иммунитет против HBV у 80% пациентов. В этом исследовании HB-Ig продолжали вводить, пока содержание анти-HBs в крови не

превышало 500 мМЕ/мл. С целью выявить иммунологические механизмы, обеспечивающие высокую иммуногенность вакцины, у пациентов с высоким содержанием анти-HBs были исследованы HBsAg-специфические Т- и В-клетки [31]. Интересно, что HBsAg-специфические CD4⁺-клетки имели фенотип CD4⁺/CD25⁺ с почти исключительной выработкой интерлейкина-10, т. е. представляли антиген-специфические регуляторные Т-клетки. После введения бустерной дозы обычной (конвенционной) вакцины через 22–31 мес после завершения вакцинации адъювантной вакциной у всех, за исключением 2 пациентов, фенотип изменился на Th1 с секрецией интерлейкина-2, интерферона α и фактора некроза опухоли α . Это изменение фенотипа Т-клеток под влиянием бустерной вакцинации носило кратковременный характер, и в течение последующих месяцев у большинства пациентов возобновилась выработка интерлейкина-10.

Другой группе авторов из Германии не удалось подтвердить приведенные выше результаты. Исследователи прекращали введение HB-Ig до назначения вакцины. Характер адъюванта отличался незначительно. Только у 1 из 8 пациентов удалось получить защитный уровень анти-HBs, причем ни в одном случае Т-клеточный ответ получен не был.

Заключение

Эффективность вакцинации коммерчески доступными рекомбинантными вакцинами против HBV больных, перенесших ОТП и получающих иммуносупрессивную терапию, низкая. Применение гранулоцитарно-макрофагального фактора роста (молграмостима) в качестве адъюванта перед введением первой дозы вакцины позволяет увеличить эффективность вакцинации до 44%. Необходимы дальнейшие исследования препаратов ГМКСФ в качестве адъювантов при вакцинации против HBV больных, перенесших ОТП, для профилактики возвратной и *de novo* HBV-инфекции, а также больных, ожидающих ОТП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Roche B., Samuel D., Gigou M. et al. De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1997;26(3):517–26.
2. Fabia R., Levy M.F., Crippin J. et al. De novo hepatitis B infection after liver transplantation: sources of disease, incidence and impact. *Liver Transpl Surg* 1998;4(2):119–27.
3. Su W.J., Ho M.C., Ni Y.H. et al. High-titer antibody to hepatitis B surface antigen before liver transplantation can prevent de novo hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(2):203–8.
4. Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Burroughs A.K. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J of Hepatol* 2010;52(2):272–9.
5. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):2070–4.
6. Roque-Afonso A.M., Feray C., Samuel D. et al. Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBC positive donors. *Gut* 2002;50(1):95–9.
7. Loinaz C., de Juanes J.R., Gonzales E.M. et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatology* 1997;44(13):235–8.
8. Tarr P.E., Lin R., Mueller E.A. et al. Evaluation of tolerability and antibody response after recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhGM-CSF) and a single dose of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1996;14(13):1199–204.
9. Hasan M.S., Agosti J.M., Reynolds K.K. et al. Granulocyte macrophage colony-

- stimulating factor as an adjuvant for hepatitis B vaccination of healthy adults. *J Infect Dis* 1999;180(6):2023–6.
10. Fabrizi F, Ganesha S.V., Dixit V., Martin P. Meta-analysis: the adjuvant role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):789–96.
 11. Sasaki M.G., Foccacia R., de Messias-Reason I.J. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as a vaccine adjuvant for hepatitis B virus in patients with HIV infection. *Vaccine* 2003;21(31):4545–9.
 12. Martin P., Friedman L.S. Chronic viral hepatitis and the management of chronic renal failure. *Kidney Int* 1995;47(5):1231–41.
 13. Cornberg M., Protzer U., Dollinger M.M. et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Infektion-“Upgrade” der Leitlinie, AWMF-Register-Nr.:021/011. *Z Gastroenterol* 2007;45:525–74.
 14. Cornberg M., Protzer U., Dollinger M.M. et al. The German guideline for the management of hepatitis B virus infection: short version. *J Viral Hepatitis* 2008;15(suppl 1):1–20.
 15. Sanchez-Fueyo A., Rimola A., Grande L. et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31(2):496–501.
 16. Angelico M., Di Paolo D., Trinito M.O. et al. Failure of a reinforced triple course of hepatitis B vaccination in patients transplanted for HBV-related cirrhosis. *Hepatology* 2002;35(1):176–81.
 17. Di Paolo D., Lenci I., Trinito M.O. et al. Extended double-dosage HBV vaccination after liver transplantation is ineffective in the absence of lamivudine and prior wash-out of human hepatitis B immunoglobulins. *Dig Liver Dis* 2006;38(10):749–54.
 18. Karasu Z., Ozacar T., Akarca U. et al. HBV vaccination in liver transplant recipients: not an effective strategy in the prophylaxis of HBV recurrence. *J Viral Hepat* 2005;12(2):212–5.
 19. Yamashiki N., Sugawara Y., Tamura S. et al. Double-dose double-phase use of second generation hepatitis B virus vaccine in patients after living donor liver transplantation: Not an effective measure in transplant recipients. *Hepatol Res* 2009;39(1):7–13.
 20. Rosenau J., Hooman N., Hadem J. et al. Failure of hepatitis B vaccination with conventional HBsAg vaccine in patients with continuous HBIG prophylaxis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13(3):367–73.
 21. Merli M., Nicolini G., Attili F.A. et al. Failure of hepatitis B vaccination to induce either humoral or cellular immune response after liver transplantation for hepatitis B related cirrhosis. *J Hepatol* 2005;43(6):1089–90.
 22. Soejima Y., Ikegami T., Taketomi A. et al. Hepatitis B vaccination after living donor liver transplantation. *Liver Int* 2007;27(7):977–82.
 23. Park J.B., Kwon C.H., Lee K.W. et al. Hepatitis B virus vaccine switch program for prevention of de novo hepatitis B virus infection in pediatric patients. *Transpl Int* 2008;21(4):346–52.
 24. Kwon C.H., Suh K.S., Yi N.J. et al. Long-term protection against hepatitis B in pediatric liver recipients can be achieved effectively with vaccination after transplantation. *Pediatr Transplant* 2006;10(4):479–86.
 25. McMahon B.J., Parkinson A.J., Helminiak C. et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992;103(2):590–4.
 26. Lo C.M., Lau G.K., Chan S.C. et al. Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Am J Transplant* 2007;7(2):434–9.
 27. Bienzle U., Gunther M., Neuhaus R. et al. ful hepatitis B vaccination in patients who underwent transplantation for hepatitis B virus-related cirrhosis: preliminary results. *Liver Transpl* 2002;8(6):562–4.
 28. Starkel P., Stoffel M., Lerut J. et al. Response to an experimental HBV vaccine permits withdrawal of HBIG prophylaxis in fulminant and selected chronic HBV-infected liver graft recipients. *Liver Transpl* 2005;11(10):1228–34.
 29. Vandepapeliere P., Lau G.K., Leroux-Roels G. et al. Therapeutic vaccination of chronic hepatitis B patients with virus suppression by antiviral therapy: a randomized, controlled study of co-administration of HBsAg/AS02 candidate vaccine and lamivudine. *Vaccine* 2007;25(suppl 1):8585–97.
 30. Bienzle U., Gunther M., Neuhaus R. et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine after liver transplantation for hepatitis B-related disease. *Hepatology* 2003;38(4):811–9.
 31. Bauer T., Gunther M., Bienzle U. et al. Vaccination against hepatitis B in liver transplant recipients: pilot analysis of cellular immune response shows evidence of HBsAg-specific regulatory T cells. *Liver Transpl* 2007;13(3):434–42.