

UPDATE ON PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES AND VACCINES

Editor:

**Dominicus Husada
Dwiyanti Puspitasari
Leny Kartina**



**PEDIATRIC INFECTIOUS
DISEASES WEEKEND 2016**

Daftar Isi

Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	iv
<i>Latest Situation of Diphtheria Outbreak in East Java</i>	1
Dominicus Husada	
Perkembangan Mutakhir <i>Japanese B Encephalitis</i> (JBE) Di Indonesia ...	13
Prastiya Indra Gunawan, Erny, Dian Pratamastuti, Darto Saharso	
Pertussis dan Permasalahannya Sebagai Penyakit yang Dapat Dicegah Dengan Imunisasi	31
Parwati Setiono Basuki	
<i>Invasive Fungal Infection</i> (IFI)	65
Thahira Jamal M.	
<i>Polio and Game</i> (dalam Upaya Eradikasi Polio)	67
Ismoedijanto	
Infeksi Meningokokus Masalah Di Indonesia?	81
Irene Ratridewi Huwae	
Perkembangan Terkini Zika Virus	91
Leny Kartina	
<i>Recent Advances on Dengue Virus Infection</i>	109
Thahira Jamal M.	
<i>Congenital Rubella Syndrome: The Time Has Come</i>	111
Dwiyanti Puspitasari	
Konsep Kegagalan Vaksinasi (<i>Vaccination Failure</i>) dan Langkah untuk Menyikapinya	125
Novilia Sjafri Bachtiar	

<i>Vaccines and Bio Farma: Fact and Fiction</i> (Menjawab Isu Seputar Vaksin Bio Farma)	135
Novilia Sjafri Bachtiar	
<i>Host Genetic Aspects of Vaccination</i>	145
Hartono Gunardi	
<i>Whole Cell and Acellular Pertussis Vaccines. What the Evidence Tell Us ..</i>	155
Hartono Gunardi	
<i>Therapeutic Vaccines</i>	167
Dominicus Husada	
Keamanan Vaksin	185
Julltasari Sundoro	
Vaksin yang Sedang Di Kembangkan	195
Ismoedijanto	

24. Preziosi MP, Halloran ME. Effects of pertussis vaccination on transmission: vaccine efficacy for infectiousness. *Vaccine*. 2003;21:1853-61.
25. Domenech de Celles M, Magpantay FM, King AA, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proc Biol Sci*. 2016;283:20152309.
26. Dias WO, Van der Ark AA, Sakauchi MA, Kubrusly FS, Prestes AF, Borges MM, et al. An improved whole cell pertussis vaccine with reduced content of endotoxin. *Hum Vaccines* 2013;9:339-48.
27. Schiavoni I, Fedele G, Quattrini A, Bianco M, Schnoeller C, Openshaw PJ, et al. Live attenuated *B. pertussis* BPZE1 rescues the immune functions of respiratory syncytial virus infected human dendritic cells by promoting Th1/Th17 responses. *PLoS One*. 2014;9:e100166.
28. Thorstensson R, Trollfors B, Al-Tawil N, Jahnmatz M, Bergstrom J, Ljungman M, et al. A phase I clinical study of a live attenuated *Bordetella pertussis* vaccine-BPZE1; a single centre, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of BPZE1 given intranasally to healthy adult male volunteers. *PLoS One*. 2014;9:e83449.
29. Brummelman J, Wilk MM, Han WG, Van Els CA, Mills KH. Roads to the development of improved pertussis vaccines paved by immunology. *Pathog Dis*. 2015;73:ftv067.
30. Locht C. Pertussis: where did we go wrong and what can we do about it? *J Infect*. 2016;72:S34-40.

THERAPEUTIC VACCINE

Dominicus Husada

*Divisi Penyakit Infeksi dan Pediatri Tropis
Departemen Ilmu Kesehatan Anak, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya*

Pendahuluan

Sejarah vaksin telah dikenal sejak era Hippokrates pada sekitar 400 tahun sebelum masehi. Selanjutnya catatan mengenai upaya imunisasi ditemukan pada praktik kedokteran di China dan India yang melakukan upaya untuk mengatasi penyakit cacar pada sekitar tahun 1000.^{1,2} Tahun 1672 imunisasi diperkenalkan di Turki dan selanjutnya pada abad ke-18 menyebar ke Inggris dan Amerika.² Dalam era kedokteran modern vaksinasi pertama tercatat dipraktekkan di tahun 1798 oleh Edward Jenner pada seorang anak berusia 8 tahun. Jenner memberikan virus vaccinia cowpox untuk melindungi dari variola atau cacar atau smallpox. Setelah itu vaksinasi berkembang dan mencakup banyak penyakit. Upaya vaksinasi untuk melindungi tubuh terhadap mikroorganisma menjadi dasar vaksin profilaktik yang umum dikenal.³

Dalam perkembangan vaksinasi belakangan ini vaksin terapeutik makin mendapat perhatian. Vaksin terapeutik merupakan perkembangan berikutnya dari vaksin profilaktik dan imunoterapi. Keterlibatan sistem imun inang untuk melindungi dari mikroorganisma atau melawan mikroorganisma yang sudah ada di dalam tubuh adalah inti utama mekanisme kerja ketiga produk di atas.³

Vaksin terapeutik tertua yang dikenal adalah vaksin rabies yang diberikan oleh Louis Pasteur untuk menghentikan perkembangan virus mencapai target di CNS. Pada saat ini vaksin terapeutik digunakan untuk beberapa keadaan seperti penyakit infeksi kronis, kanker, alergi, penyakit Alzheimer, diabetes, hipertensi, obesitas, dan reumatoid arthritis.¹ Pada HIV, misalnya, vaksin terapeutik merupakan alternatif untuk menghentikan virus setelah kegagalan beberapa vaksin profilaktik.⁴

Vaksin Terapeutik – Aspek Dasar

Vaksin terapeutik ditujukan bukan untuk mencegah masuknya mikroorganisma ke dalam tubuh namun lebih pada menekan pertumbuhan mikroorganisma yang sudah berada di dalam tubuh dan dengan demikian menghambat laju penyakit.⁵

Efikasi vaksin profilaktik diukur berdasarkan antibodi netralisasi. Target vaksin terapeutik adalah membangkitkan imunitas seluler. Imunoterapi yang sebelumnya dianggap sebagai imunisasi pasif ternyata belakangan diketahui melibatkan mekanisme imunologis aktif. Pemberian antibodi monoklonal, sebagai contoh, mampu menginduksi aktivitas sitotoksik yang diperantarai APC (*Antigen Presenting Cells*) termasuk makrofag, sel NK, dan berefek pada limfosit T-CD4.^{3,5}

Teknologi vaksin terapeutik terdahulu serupa dengan vaksin profilaktik dengan melibatkan peptida atau protein rekombinan standar berajunan. Dewasa ini vaksin terapeutik telah menggunakan berbagai basis seperti berbasis vektor (DNA, virus, atau bakteri), berbasis *whole-cell*, dan berbasis sel dendritik (DC). Tidak banyak vaksin terapeutik yang telah beredar di pasaran. Umumnya vaksin komersial yang sudah beredar menggunakan DC atau antigen rekombinan berajunan.³

Vaksin Terapeutik untuk Penyakit Infeksi

■ Infeksi HIV

Setelah lebih dari 30 tahun virus HIV ditemukan belum satu pun vaksin HIV tersedia di masyarakat. Pada dekade 80-90-an telah lebih 20 jenis vaksin menjalani penelitian namun tidak satupun yang berhasil. Pada umumnya vaksin hanya berhasil membangkitkan kekebalan terhadap strain tertentu yang ada di dalam vaksin. Respon yang sempit ini disebabkan oleh auto-reaktivitas dan delesi prekursor sel-B yang sebenarnya akan mengarah pada antibodi netralisasi yang lebih luas. Seberapa besar sel T CD8 yang dibangkitkan di awal infeksi akan menentukan kontrol terhadap virus. Strategi untuk menginduksi respon limfosit T sitotoksik terhadap protein HIV adalah dengan memasukkan

gen virus HIV ke dalam vektor virus rekombinan dan membuat gen ini masuk ke dalam jalur antigen kelas I.⁶

Satu-satunya vaksin HIV yang pada awalnya dianggap berhasil adalah RV144 (2004-2009). Sekalipun tidak sangat bagus belakangan vaksin ini tetap dipertahankan dan diteliti dengan tujuan utama menggabungkannya dengan bahan lain untuk memperoleh hasil yang lebih baik. Efikasi vaksin tersebut pada tahun pertama sebesar 60,5% dan pada tahun kedua 31,2% ketika diberikan dengan priming vektor canary-pox. Resipien RV144 tidak mampu menetralsir isolat HIV-1 yang beredar di Thailand selama masa studi utama. Sekalipun demikian vaksin ini mampu membangkitkan antibodi terhadap gp120. Kelompok yang menunjukkan antibodi tinggi lebih terproteksi.^{6,8} Kegagalan di era sebelum tahun 2000 mencakup seluruh vaksin yang mempunyai sel B maupun sel limfosit T sitotoksik sebagai target. Hasil yang dicapai RV144 sendiri bukan disebabkan oleh antibodi netralisasi yang lebar namun yang sempit. Yang belakangan ini bisa fungsional dan menetralsir HIV-1 *in vivo*.⁸ Antibodi yang terbentuk terutama terhadap area V1 V2 Env. Antibodi ini dapat memediasi ADCC dan menekan virus. Respon imun lain melibatkan respon sel T CD4 dan antibodi subklas IgG3 terhadap protein envelop.⁹

Vaksin terapeutik untuk HIV diberikan pertama kali pada tahun 1986 oleh Daniel Zagury yang memasukkan protein HIV yang dimodifikasi secara genetik kepada dua wanita Zaire. Zagury menggunakan virus vaccinia sebagai vektor. Penelitian ini sebenarnya belum mendapatkan persetujuan dan belum diuji pada hewan.¹⁰

Pada awalnya diyakini bahwa rekrutmen sel T CD8 akan mampu menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Hal tersebut akan mengurangi sel yang menjadi reservoir virus. Belakangan diketahui bahwa respon sel T tersebut pada penderita HIV tidak cukup besar dan poten. Para peneliti kemudian berusaha menutup kelemahan tersebut dengan meningkatkan respon sel T CD8 melalui vaksin terapeutik.¹⁰

Vaksin terapeutik akan memberi banyak manfaat, bahkan jika hanya efektif sebagian, terutama apabila dikombinasi dengan ARV/HAART. Vaksinasi pada infeksi primer atau di awal infeksi dapat membatasi reservoir virus dan merangsang eradikasi virus tersebut, mirip dengan efek HAART. Selama 20 tahun terakhir telah lebih dari 50 kandidat vaksin diuji coba namun hanya 6 yang menyelesaikan penelitian dan seluruhnya tanpa keberhasilan yang memuaskan.^{6,7} Pendekatan untuk vaksin terapeutik HIV saat ini menggunakan pendekatan: (1) *inactivated whole virus depleted of gp120*, (2) antigen tunggal atau ganda yang dimasukkan sebagai DNA, (3) sel dendritik otologus, dan (4) vektor virus seperti poxvirus dan adenovirus.⁶ Di Italia dikembangkan pula vaksin yang menggunakan protein Tat pada HIV1 sebagai target. Vaksin ini menurunkan DNA virus hingga 3 tahun. Penelitian fase 3 sedang dijalankan.⁶

Correlate of protection pada HIV belum jelas. Beberapa kandidat mencakup respon antibodi netralisasi yang luas, polifungsional, dan spesifik untuk V2 serta respon sel T memori yang adekuat.⁷ Kegagalan AIDSvax gp120 (RV144) dan MRKAd5 HIV-1 Gag/Pol/Nef berhubungan dengan hal tersebut. Setelah gagal digunakan sebagai vaksin tunggal, beberapa strategi untuk menggunakan RV144 dalam rencana uji coba belakangan ini mencakup : (1) mengubah jadwal RV144, (2) mentransfer regimen RV144 ke daerah baru, (3) mengadaptasikan RV144 ke area yang berbeda, dan (4) memakai ajuvan lain.⁷

Vaksin terapeutik HIV berbasis sel dendritik dan adenovirus (rAd5 HIV-1 gag) menunjukkan hasil yang bervariasi dalam penelitian fase I dan II.^{11,12}

Proyek penelitian vaksin terapeutik untuk HIV anak beserta beberapa modalitas penatalaksanaan lain dilakukan dalam The EPIICAL Project yang merupakan kerja sama banyak negara di dunia. Proyek ini memasukkan pula vaksin DNA yang cukup menjanjikan serta vaksin HIV1 berbasis peptida dan vaksin berbasis adenovirus5 yang sedang diteliti pada kelompok dewasa.¹³

■ Tuberkulosis

Tuberkulosis dibayangi oleh persoalan multi drug resistant TB (MDR TB), angka kesakitan dan kematian yang tetap tinggi, biaya mahal serta ketiadaan vaksin yang efektif. Pada situasi ini vaksin terapeutik menjadi salah satu alternatif, selain upaya menemukan vaksin profilaktik baru yang lebih baik daripada BCG. Beberapa vaksin profilaktik sedang berada dalam berbagai tahap penelitian, demikian pula dengan vaksin terapeutik. Target eliminasi TBC adalah pada tahun 2035 namun disadari bahwa tanpa ada vaksin baru tujuan ini tidak mungkin tercapai.^{14,15}

Persoalan mendasar menyangkut vaksin tuberkulosis adalah pilihan antigen yang sedikit sekalipun *M. tuberculosis* mempunyai banyak bahan protein, lipid, dan glikolipid yang imunogenik, serta respon imun terbangkitkan yang juga terbatas. Antigen yang digunakan pada umumnya adalah Ag85A dan Ag85B. Belum ditemukan "immune correlate of protection" yang memuaskan dari vaksin TBC.¹⁵ Pemilihan ajuvan dan karier adalah faktor penting. Beberapa ajuvan tambahan seperti HSP60 sedang dalam penelitian.⁵

Ada sedikitnya 13-15 vaksin profilaktik dan terapeutik dalam penelitian baik yang menggunakan protein dan ajuvan, vektor virus, *whole cell* dari *mycobacterium* maupun ekstraknya, serta rekombinan hidup *M. tuberculosis*. Kandidat vaksin mencakup banyak negara di berbagai benua. Ada 3 opsi dalam pengembangan vaksin baru untuk TBC. Pertama memperbaiki BCG, kedua menambahkan vaksin dengan vektor virus atau protein berajuvan sebagai booster, dan ketiga menggunakan vaksin terapeutik.^{5,15,16}

Dari kelompok vaksin terapeutik, vaksin mati *whole cell Mycobacterium vacca* adalah yang termaju yang berada pada fase 3 penelitian. Vaksin ini dikembangkan di Beijing. Penelitian saat ini mencakup lebih dari 10000 subjek. Vaksin ini diberikan sebagai booster BCG. Ia mampu membangkitkan respon Th1 dan respon antibodi terutama IgG. Vaksin terapeutik untuk TBC lain adalah RUTI, MIP, dan

CSU-F36. Konsep beberapa vaksin tersebut adalah memperkuat respon yang telah dilakukan obat anti tuberkulosis atau mengendalikan infeksi laten setelah fase pemberian OAT. CSU-F36 adalah fusi agonis TLR2 dan antigen ESAT6 yang mampu membangkitkan respon IL-12 secara kuat.⁵ RUTI adalah imunoterapi bentuk baru dengan memberikan fragmen liposom *M. tuberculosis*. Percobaan pada tikus dan marmut memberi hasil baik. Vaksin ini diberikan selama 1 bulan.⁵

■ Hepatitis B

Vaksin profilaktik untuk hepatitis B telah dikenal sejak lebih dari 30 tahun yang lalu namun jumlah penderita hepatitis B masih sangat banyak. Ini membuat peran vaksin terapeutik akan penting. Beberapa vaksin yang tersedia yang berada dalam tahap penelitian mengandung protein HBV rekombinan, vaksin DNA, vaksin virus rekombinan, dan partikel subviral, serta kompleks imun dari HbSag dan juga IgG anti HbS.¹⁷⁻¹⁹

■ Hepatitis C

Vaksin profilaktik untuk hepatitis C belum ada.²⁰ Vaksin terapeutik untuk hepatitis C menyerupai vaksin untuk hepatitis B. Baik HBV maupun HCV tidak mengandung protein onkogen yang senantiasa berada pada sel yang bertransformasi. Mekanisme menjadi kanker lebih disebabkan oleh proses tidak langsung seperti melalui jalur inflamasi. Infeksi virus persisten menjadi target vaksin bahkan sebelum terjadi transformasi menjadi ganas.¹⁷ Sebenarnya vaksin profilaktik untuk hepatitis C juga dalam penelitian namun hampir semua data menyebutkan bahwa imunitas dari vaksin mungkin tidak cukup mencegah infeksi akan tetapi dapat melindungi supaya infeksi tersebut tidak persisten. Persistensi adalah kunci patogenesis dan perburukan klinis. Sebagaimana vaksin terapeutik lain, penggunaannya pada infeksi hepatitis C tidak dapat sendirian.²¹ Hampir semua penderita infeksi kronis mempunyai respon

sel T spesifik HCV yang buruk namun kadar antibodi netralisasi tetap tinggi. Ini membuat pendekatan difokuskan pada peningkatan aspek seluler dari respon imun adaptif. Vaksin terapeutik yang ada memang belum mampu untuk sepenuhnya membersihkan infeksi HCV atau menurunkan titer virus secara berkesinambungan. Sekalipun demikian berbagai studi membuktikan peningkatan respon imun spesifik HCV dengan penurunan sementara RNA virus pada sekelompok pasien.²¹

Vaksin terapeutik untuk hepatitis C yang sedang dalam penelitian saat ini banyak berfokus pada protein NS3/4A dan mungkin juga NS4B dan NS5A. Sudah ada juga vaksin yang berada pada penelitian fase 3.²⁰

■ Infeksi Virus Varicella-Zoster

Vaksin untuk varisela adalah vaksin terapeutik dan telah tersedia dalam waktu yang cukup lama. Untuk herpes zoster vaksin yang digunakan adalah vaksin terapeutik yang terutama ditujukan untuk mengurangi sekuelae akibat penyakit tersebut. Komposisi vaksin zoster sama dengan vaksin varisela yang berupa vaksin hidup dilemahkan strain Oka, namun dengan dosis yang dapat 14 kali lebih besar. Dosis yang diperlukan untuk mengembalikan respon CMI pada orang tua jauh lebih besar daripada yang diperlukan untuk merangsang respon imun primer pada anak. Penelitian vaksin zoster dilakukan dalam waktu 5 tahun pada 38 500 orang berusia 60 tahun ke atas. Vaksin ini 60% efektif melindungi herpes zoster dan post herpetic neuralgia pada kelompok umur tersebut. Seperti vaksin varisela, vaksin zoster aman. Vaksin zoster subunit yang berisi komponen gE dari VZV ditambah ajuvan sedang dalam penelitian.²²

■ Beberapa Infeksi Lain

Vaksin terapeutik untuk *Helicobacter pylori* sedang dalam penelitian dan belum tersedia di pasaran. Vaksin diharapkan dapat meningkatkan ekspresi TLR-4 dan menurunkan sel CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg.²³ Vaksin terapeutik untuk infeksi saluran kemih rekuren diberikan sublingual

berupa bahan dari bakteri (MV 140-Uromune[®]). Vaksin ini lebih baik dibandingkan pemberian antibiotik selama 6 bulan dalam hal menurunkan insidens ISK dan mengurangi konsumsi antibiotik.²⁴

Vaksin terapeutik juga dikembangkan untuk penyakit Chagas. Vaksin diperlukan karena pengobatan Chagas mahal, memerlukan waktu panjang, dan dengan tingkat keberhasilan yang rendah. Vaksin ini berisi 2 antigen rekombinan *T. cruzi* Tc24 dan TSA-1 dengan 1 agonis TLR-4.²⁵ Vaksin untuk schistosomiasis baru mulai diteliti pada manusia setelah menunjukkan hasil baik pada baboon.²⁶

Vaksin Terapeutik untuk Kanker

Vaksin terapeutik untuk kanker, bersama dengan imunoterapi, menjadi bagian dari penatalaksanaan holistik kanker. Pada saat ini telah beredar beberapa vaksin terapeutik untuk kanker dan lebih banyak lagi yang sedang berada dalam tahap uji coba untuk beragam jenis kanker. Pada umumnya vaksin ini berfokus pada peningkatan kualitas dan besaran imunitas spesifik terhadap kanker melalui pemrograman ulang fungsional sel dendritik endogen maupun penggunaan sel dendritik yang dimanipulasi *ex vivo* dan dijadikan transplantasi otologus.²⁷

Imunoterapi dan vaksin untuk kanker telah digunakan sejak 1890-an ketika William Coley mengamati beberapa tumor mengalami regresi pada saat terjadi infeksi bakterial. Ia kemudian menggunakan *Streptococcus erysipelas* dan *Serratia marcescens* pada pasien kanker. Pengetahuan yang terbatas sejak era Coley menjadi jauh lebih maju dewasa ini.^{27,28} Vaksin terapeutik kanker pertama yang dilisensi FDA adalah sipuleucel-T yang digunakan untuk kanker prostat.^{27,28}

Untuk dapat menjadi efektif, vaksin terapeutik kanker harus mampu menginduksi sejumlah besar sel T spesifik terhadap antigen kanker. Sel ini selanjutnya bermigrasi ke lokasi tumor dan menjalankan fungsi efekturnya. Ada 3 tantangan untuk hal tersebut. Pertama, bagaimana menghasilkan sejumlah besar sel tersebut ketika vaksin diberikan dan pada saat itu sedang

ada respon imun. Respon imun yang ada tersebut, melalui sel T CD8, bisa mengenali vaksin yang membawa APC (baik sel dendritik endogen maupun sel dendritik yang dimanipulasi dan kemudian ditransplantasikan kembali) sebagai "tumor". Sel CD8 ini mampu mengeliminasi vaksin tersebut sebelum vaksin dapat menjalankan fungsinya. Kedua, sinyal proinflamasi yang diperlukan untuk menimbulkan respon imun yang adekuat terbatas. Sinyal tersebut digantikan oleh sinyal immunosupresif yang diinduksi oleh tumor. Dengan demikian untuk dapat berhasil vaksin tidak saja harus bertahan cukup lama namun juga mengeluarkan sinyal proinflamasi untuk mengendalikan fungsi sel efektor. Sel T spesifik tumor tidak begitu berguna apabila tidak dapat mencapai tumor. Ketiga, setelah berhasil tiba di lokasi sel T harus dapat membunuh sel tumor. Banyak sel kanker menghasilkan beberapa faktor yang menyebabkan disfungsi imun dengan menekan fungsi sel T maupun sel dendritik endogen maupun yang ditransplantasikan. Tidak hanya itu, faktor tersebut juga dapat meningkatkan supresi CMI (cell mediated immunity) dengan memanggil sel T *regulatory* dan sel supresor yang berasal dari myeloid.²⁷ Ada 2 jenis antigen tumor yang dapat menjadi target sistem imun yaitu tumor specific antigen (TSA) dan tumor associated antigen (TAA). TSA adalah antigen yang khusus terekspresi pada sel tumor sedangkan TAA adalah antigen yang terekspresi secara luas pada sel tumor dan sel inang lainnya. TSA biasanya menimbulkan respon imun yang lebih besar daripada TAA. Sekalipun demikian TSA jarang didapatkan dan merupakan faktor penghambat dalam pengembangan vaksin terapeutik. Di lain pihak, vaksin yang menarget TAA juga beresiko menimbulkan penyakit autoimun.²⁹

Vaksin dapat ditujukan pada antigen tumor yang berasal dari virus maupun bukan. Antigen non virus dapat menjadi sasaran karena antigen tersebut dapat menaikkan sistem imun yang menyerang sel kanker tertentu dan antigen tersebut terekspresi pada sel kanker.¹⁷ Vaksin untuk kanker karena infeksi virus ditujukan kepada protein virus. Beberapa vaksin juga ditujukan terhadap struktur virus yang terlibat dalam transformasi maligna.¹⁷

Vaksin kanker dapat berupa vaksin sel tumor, vaksin dendritik sel, dan vaksin berbasis protein/peptida.²⁸ Vaksin kanker biasanya mengandung bahan RNA, DNA, maupun peptida rantai panjang sintesis. Antigen yang digunakan dapat sekuen mutan, antigen kanker terpilih, serta antigen virus. Obat dan terapi lain akan membantu menurunkan efek immunosupresif dari kanker atau tumor sehingga vaksin akan bekerja lebih optimal.¹⁷

Beberapa pedoman dalam penggunaan vaksin terapeutik untuk keganasan adalah : (1) Vaksin harus mencapai konsentrasi antigen yang memadai pada sel dendritik; (2) Vaksin harus menggunakan jalur yang efektif; (3) Vaksin harus mengaktifkan sel dendritik dan hal ini dapat dibantu oleh adjuvan, dan (4) Vaksin tidak bisa diharapkan bekerja sendirian.^{17,27}

■ Keganasan Leher Rahim

Ketersediaan vaksin profilaktik HPV belum dapat menurunkan angka kesakitan dan mencegah transmisi secara memuaskan sehingga kehadiran vaksin terapeutik dibutuhkan. Banyak orang telah mempunyai HPV di dalam tubuhnya ketika vaksin profilaktik tersedia. Mayoritas vaksin terapeutik HPV ditujukan terhadap protein onkogenik E6 dan E7. Beberapa jenis vaksin yang diteliti dan diamati selama 6-12 bulan menunjukkan hasil yang baik. Didapati pula korelasi kuat antara respon imun sel T yang ditimbulkan vaksin dengan perbaikan klinis. Vaksin ini kurang baik pada mereka yang telah mengalami kanker rekuren.^{17,30} Ketika diberikan pada mereka yang telah mengalami CIN 2/3 sebagian besar penerima vaksin mengalami regresi. Tanpa vaksin memang secara spontan sebagian penderita pada tahap CIN 2/3 juga akan mengalami regresi spontan namun vaksin memberi hasil lebih baik. Pengobatan standar untuk CIN 2/3 adalah reseksi.^{30,31}

■ Keganasan Prostat

The Provenge® (sipuleucel-T) yang digunakan untuk kanker prostat adalah vaksin berbasis DC dan merupakan vaksin terapeutik pertama yang dilisensi FDA dan diedarkan sejak 2010. Vaksin ini berisi APC

yang diaktifkan dengan protein fusi PA2024 ex vivo dari PBMC. Protein tersebut berisi GM-CSF dan asam prostat fosfatase (antigen yang berhubungan dengan adenokarsinoma prostat). Dalam 2 penelitian vaksin ini memperlama hidup penderita kanker prostat sedikitnya selama 4 bulan dibandingkan plasebo.^{3,27,29} Pasien yang dituju adalah kelompok asimtomatik/*minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer*.²⁹

■ Keganasan karena Epstein-Barr Virus (EBV)

Vaksin terapeutik untuk EBV menunjukkan hasil signifikan dalam penelitian. Vaksin ini juga dapat memotong transmisi EBV. EBV sendiri dapat menyebabkan keganasan nasofaring maupun keganasan lain seperti limfoma.¹⁷ Pemberian sel T spesifik EBV dapat mengurangi penyakit limfoma Hodgkin dan karsinoma nasofaring. Konsep ini mendasari pengembangan vaksin terapeutik untuk EBV. Hampir semua vaksin tersebut menggunakan LMP-2 dan EBV-nuclear antigen 1 sebagai sasaran.³² Sebagian vaksin telah menunjukkan hasil baik pada penelitian manusia. Vaksin mampu meningkatkan sistem imun dan respon klinik pada pasien dengan karsinoma nasofaring. Vaksin terapeutik dapat digunakan setelah transfer sel T adoptive untuk meningkatkan dan mempertahankan jumlah sel T yang dimasukkan atau dikombinasi dengan imunoterapi yang bekerja pada berbagai tingkat dari siklus imunitas terhadap kanker untuk menaikkan efikasi.³³

■ Keganasan Lain

Vaksin Cvac™ digunakan untuk kanker ovarium dan diedarkan di Dubai. Vaksin ini berisi protein permukaan sel tumor mucin 1 dengan adjuvan mannan. Produk ini juga disebut *mannan infusion protein*. Oncophage® (berbasis HSP atau heat shock protein; Rusia) dan CreaVax-RCC® (berbasis DC; Korea Selatan) digunakan untuk karsinoma sel ginjal.³ Vaksin untuk melanoma, gp100 melanoma vaccine, berisi gp100

yang terekspresi pada permukaan sel tumor melanoma.²⁹ Vaksin untuk kanker payudara menjadi salah satu prioritas sekalipun hasil penelitian belum sangat menggembirakan. Human epidermal growth factor 2, mucin 1, dan human telomerase reverse transcriptase adalah beberapa antigen yang paling banyak diteliti.³⁴

Vaksin Terapeutik untuk Tujuan Lain

■ Untuk Pecandu Rokok dan Opioid

Vaksin terapeutik untuk pecandu nikotin memberikan beberapa keuntungan. Vaksin ini ireversibel, memberi proteksi beberapa tahun, dan memerlukan booster jauh setelah fase akut dari simptom withdrawal. Vaksin berinteraksi dengan obat di darah dan bukan pada reseptor di otak sehingga relatif bebas dari efek samping interaksi sentral. Untuk nikotin yang berinteraksi dengan banyak organ, hal ini merupakan keuntungan tersendiri.³⁵

Vaksin terhadap penyalahgunaan opioid ditujukan membangkitkan sel B spesifik hapten yang muncul pada tahap awal. Aktivasi sel B dan tinggi kadar antibodi berhubungan dengan populasi sel T CD4.³⁶

■ Untuk Hipertensi dan Dislipidemia

Target vaksin hipertensi adalah angiotensin II. Induksi antibodi anti-ang II dapat menurunkan tekanan darah. Namun AngII adalah hormon endogen sehingga vaksin ini tidak boleh menyebabkan penyakit autoimun. Vaksin ini dibuat tidak membangkitkan limfosit T sitotoksik terhadap angII.³⁷ Sebenarnya vaksin terhadap renin-angiotensin telah dibuat sejak tahun 1950-an. Tekanan darah subjek dapat diturunkan dengan memuaskan namun vaksin ini menimbulkan penyakit autoimun pada beberapa orang.³⁷

Pada dislipidemia vaksin ditujukan untuk menurunkan LDL. Target vaksin adalah beberapa protein endogen yang berhubungan dengan aterosklerosis, seperti Apolipoprotein B100 (komponen utama LDL) dan kolesterol ester transferase protein (CETP) yang mengubah ester kolesterol dan trigliserida dari HDL menjadi LDL.³⁷

Penutup

Sekalipun vaksin terapeutik telah mencapai banyak kemajuan, ia belum mampu menyejajarkan diri dengan vaksin profilaktik. Diperlukan lebih banyak riset dan evaluasi pre dan post marketing sebelum menyatakan vaksin terapeutik seberhasil vaksin profilaktik.³ Salah satu hal penting yang juga belum sepenuhnya diketahui adalah biomarker yang digunakan untuk menilai efikasi klinis.^{38,39} Desain vaksin terbaik berbeda untuk setiap tujuan. Desain terbaik yang memungkinkan eliminasi virus atau mempertahankan kontrol terhadap virus memerlukan penyempurnaan setiap waktu.¹⁹

Sekalipun berhasil vaksin terapeutik tidak diharapkan bekerja sendiri. Banyak orang merasa bahwa di masa mendatang, modalitas yang digunakan untuk melawan penyakit infeksi kronik maupun keganasan adalah kombinasi vaksin profilaktik dan atau terapeutik serta standar pelayanan yang kemudian disebut sebagai "pendekatan gabungan".³

Daftar Pustaka

1. Bachmann MF, Dyer MR, 2004. Therapeutic vaccination for chronic diseases: a new class of drugs in sight. *Nature Rev.*, vol. 3, pp. 1-8.
2. Hussein IH, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A, 2015. Vaccines through centuries: major cornerstones of global health. *Frontiers in Publ Health*, vol. 3, art 269, doi:10.3389.pubh.2015.00269.
3. Boukhebz H, Bellon N, Limacher JM, Inchauspe G, 2012. Therapeutic vaccination to treat chronic infectious diseases. *Hum Vacc Immunother.*, vol. 8, no. 12, pp. 1746-57. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.21689>
4. Martinez-Palomo A, 2001. The science of Louis Pasteur: a reconsideration. *Q Rev Biol.*, vol 76, no. 1, pp. 37-45.
5. Tye GJ, Lew MH, Choong YS, Lim TS, Sarmiento ME, Acosta A, Norazmi MN, 2015. Vaccines for TB: lessons from the past translating into future potentials. *J Immun Res.*, vol. 2015, article ID 916780.
6. Gray GE, Laher F, Lazarus E, Ensoli B, Corey L, 2016. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines. *Curr Op Virol.*, vol. 17, pp. 104-9.
7. Stephenson KE, DD' Couto HT, Barouch H, 2016. New concepts in HIV-1 vaccine development. *Curr Op Immunol*, vol. 41, pp. 39-46.
8. Shin SY, 2016. Recent update in HIV vaccine development. *Clin Exp Vacc Res.*, vol.5, pp. 6-11.
9. Gray GE, Laher F, Doherty T, Karim SA, Hammer S, Mascola J, Beyrer C, Corey L, 2016. Which new health technologies do we need to achieve an end to HIV/AIDS? *PloS Biology*, vol. 14, no. 3, e1002372.
10. McEnery R, 2013. Understanding therapeutic vaccination. *Bulletin on AIDS Vaccine Research*, vol. 11, no. 2.
11. Li JZ, Heisey A, Ahmed H, et al., 2014. Relationship of HIV reservoir characteristics with immune status and viral rebound kinetics in an HIV therapeutic vaccine study. *AIDS*, vol. 28, no. 18, pp. 2649-57.
12. Andres C, Plana M, Guardo AC, et al., 2015. HIV-1 reservoir dynamics after vaccination and antiretroviral therapy interruption are associated with dendritic cell vaccine-induced T cell responses. *J Virol.*, vol. 89, no. 18, pp. 9189-99.
13. Palma P, Foster C, Rojo P, et al., 2015. The EPIICAL Project: an emerging global collaboration to investigate immunotherapeutic strategies in HIV-infected children. *J Virus Eradication*, vol. 1, pp.134-9.
14. Manjelienskaia J, Erck D, Piracha S, Schragger L, 2016. Drug-resistant TB: deadly, costly, and in need of a vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, vol 110, pp. 186-91.
15. Fletcher HA, Schragger L, 2016. TB vaccine development and the end TB strategy: importance and current status. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, vol. 110, pp. 212-8.
16. Ahsan M, 2015. Recent advances in the development of vaccine for tuberculosis. *Ther Adv in Vaccinees.*, vol. 3, no. 3, pp. 66-75.
17. Melief CJM, Hall T, Arens R, Ossendorp F, van den Burg SH, 2016. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest.*, vol. 125, no. 9, pp. 3401-12.
18. Reynolds TD, Buonocore L, Rose NF, Rose JK, Robek MD, 2015. Virus-like vesicle based therapeutic vaccine vectors for chronic hepatitis B virus infection. *J Virol.*, vol. 89, no. 20, pp. 10407-15.
19. Kutscher S, Bauer T, Dembek C, Sprinzl M, Protzer U, 2012. Design of therapeutic vaccines: hepatitis B as an example. *Microbial Biotech.*, vol. 5, no. 2, pp. 270-82.
20. Mehta B, Kumar V, Chawla S, Jindal H, Bhart B, 2013. Hepatitis C. Is a vaccine the solution? *Hum Vacc Immunother.*, vol. 10, no. 2, pp. 417-9.
21. Feinstone SM, Hu DJ, Major ME, 2012. Prospects for prophylactic and therapeutic vaccines against hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.*, vol. 55, suppl 1, pp. S25-32.
22. Gershon AA, Gershon MD, 2013. Pathogenesis and current approaches to control of varicella zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev.*, vol. 26, no. 4, pp. 728-43.
23. Gong Y, Tao L, Wang F, Liu W, Jing L, Liu D, Hu S, Xie Y, Zhou N., 2015. Chitosan as an adjuvant for a *Helicobacter pylori* therapeutic vaccine. *Molecular Med Report*, vol. 12, pp. 4123-32.
24. Dumonteil E, Botazzi ME, Zhan B, et al., 2012. Accelerating the development of a therapeutic vaccine for human Chagas disease: rationale and prospects. *Expert Rev Vaccines*, vol. 11, no. 9, doi:10.1586/erv.12.85.

25. Lorenzo-Gomez MF, Padilla-Fernandez B, Garcia-Cenador MB, Virseda-Rodriguez AJ, Martin-Garcia I, Sanchez-Escudero A, Vicente-Arroyo MJ, Miron-Canelo JA, 2015. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 5, art 50, doi:10.3389/fcimb.2015.00050.
26. Karmakar S, Zhang W, Ahmad G, Torben W, Alam MU, Le L, Damian RT, Wolf RF, White GL, Carey DW, Carter D, Reed SG, Siddiqui AA, 2014. Use of an Sp80-based therapeutic vaccine to kill established adult schistosome parasites in chronically infected baboons. *J Infect Dis.*, vol. 209, pp. 1929-40.
27. Nguyen T, Urban J, Kalinski P, 2014. Therapeutic cancer vaccines and combination immunotherapies involving vaccination. *Immuno Targets and Ther.*, vol. 3, pp. 135-50.
28. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY, 2013. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv Cancer Res.*, vol. 119, pp. 421-75.
29. Liu JKH. 2014. Anti-cancer vaccine-a one hit wonder. *Yale J Biol Med.*, vol. 87, pp. 481-9.
30. Trimble CL, Morrow MP, Kravnyak KA, et al., 2015. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting HPV 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, vol. 386, no. 10008, pp. 2078-88.
31. Rosales R, Lopez-Contreras M, Rosales C, et al., 2014. Regression of human papillomavirus intraepithelial lesions is induced by MVA E2 therapeutic vaccine. *Human Gene Ther.*, vol. 25, pp. 1035-49.
32. Cohen JI, 2015. Epstein-Barr virus vaccine. *Clin Translational Immunology*, vol. 4, e32, doi:10.1038/cti.2014.27
33. Taylor GGS, Steven NM, 2016. Therapeutic vaccination strategies to treat nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol.*, vol. 5, no. 2, art 23, doi:10.21037/cco.2016.03.20.
34. Coveler AL, Bates NE, Disis ML, 2010. Progress in the development of a therapeutic vaccine for breast cancer. *Breast Cancer: Target and Therapy*, vol. 2, pp. 25-36.
35. Escobar-Chavez JJ, Dominguez-Delgado CL, Rodriguez-Cruz IM, 2011. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 5, pp. 211-24.
36. Laudenbach M, Baruffaldi F, Vervacke JS, Distefano MD, Titcombe PJ, Mueller DL, Tubo NJ, Griffith TS, Pravetoni M, 2015. The frequency of naive and early activated hapten-specific B cell subsets dictates the efficacy of a therapeutic vaccine against prescription opioid abuse. *J Immunol.*, vol. 194, no. 12, pp. 5926-36.
37. Nakagami H, Koriyama H, Morishita R, 2014. Therapeutic vaccines for hypertension and dyslipidemia. *Int Heart J.*, vol. 55, no. 2, pp. 96-100.
38. Ahmed SS, Black S, Ulmer J, 2012. New developments and concepts related to biomarker application to vaccines. *Microbial Biotech.*, vol. 5, no. 2, pp. 233-40.
39. Harrop R, 2013. Cancer vaccines. Identification of biomarkers predictive of clinical efficacy. *Hum Vacc Immunother.*, vol. 9, no. 4, pp. 800-4.



00-1580 Date