

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Potensi dan Keamanan Vaksin Dengue

Lina Purnamasari

Dokter Internship RSU Parama Sidhi dan Puskesmas Tejakula I, Buleleng, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Dengue merupakan infeksi virus sistemik akut yang ditransmisikan oleh nyamuk Aedes. Penyakit ini masih endemik global dan banyak menyebabkan kematian. Belum ada terapi spesifik, dan pengendalian vektor belum cukup mengurangi kejadian penyakit. Vaksin mungkin dapat menjadi strategi efektif dalam pencegahan dengue. Saat ini masih dilakukan uji klinis potensi dan keamanan vaksin dengue.

Kata kunci: Keamanan, potensi, vaksin dengue

ABSTRACT

Dengue is an acute systemic viral infection transmitted by Aedes mosquitoes. The disease is still endemic or epidemic globally with significant mortality. No specific treatment for dengue to date, and vector control has not sufficiently reduce the epidemics. Vaccine is likely to be an effective strategy for dengue control. Clinical trials are still underway to assess the efficacy and safety of dengue vaccine. **Lina Purnamasari. The Efficacy and Safety of Dengue Vaccine**

Keywords: Dengue vaccine, efficacy, safety

PENDAHULUAN

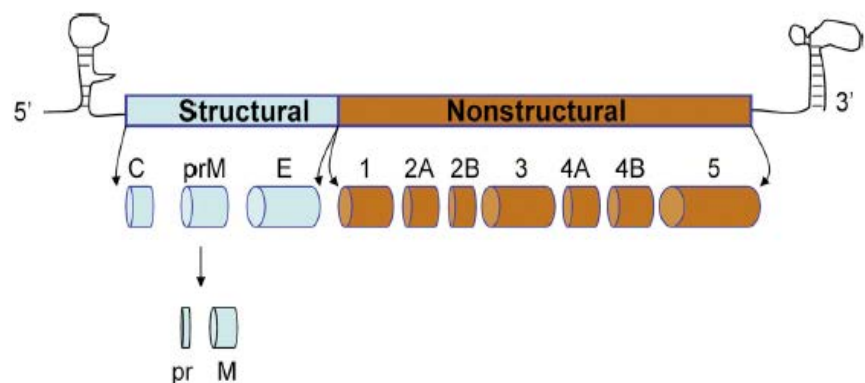
WHO memperkirakan sekitar 390 juta infeksi dengue terjadi setiap tahun di dunia, di mana 96 juta di antaranya bergejala; sekitar 500.000 kasus dirawat inap terutama anak-anak, dengan angka kematian sebesar 2,5%.¹ Indonesia tercatat sebagai negara dengan insidens dengue tertinggi di Asia Tenggara. Tahun 2009, angka morbiditas dengue di Indonesia 68,22 per 100.000 penduduk dan angka mortalitas 0,89%.² Infeksi umumnya menyerang usia kurang dari 15 tahun, namun saat ini telah bergeser ke kelompok usia lebih tua disebabkan multifaktor (lingkungan, biologis, dan demografis).³

WHO (2013) menyebutkan bahwa dengue merupakan penyakit *vector-borne* tercepat, dan berpotensi epidemik.³ Transmisi virus ke manusia melalui vektor nyamuk *Ae. aegypti* ataupun *Ae. albopictus*.^{3,4} Insidens tinggi pada negara tropis atau subtropis berkaitan dengan kelembapan udara, temperatur, dan curah hujan tinggi yang menjadi faktor pendukung habitat dan kebiasaan vektor.¹

Pengembangan vaksin dengue telah dilakukan sejak tahun 1940.⁵ Hingga saat ini belum ada vaksin yang diresmikan. Beberapa kandidat vaksin dengan berbagai formulasi masih terus dikembangkan dan perlu diuji klinis.^{3,6,7} Tantangan dalam pengembangan vaksin meliputi tidak adanya model hewan yang sesuai dengan manifestasi dengue pada manusia, formulasi vaksin yang mampu mencetuskan respons imun seimbang terhadap keempat serotipe virus, efek samping setelah vaksinasi, dan lain-lain.⁵

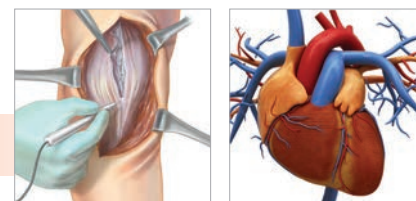
DENGUE DAN IMUNITAS DENGUE

Virus dengue termasuk dalam genus *Flavivirus* (Gambar 1); termasuk di dalamnya *Japanese Encephalitis Virus* (JEV), *Tick-Borne Encephalitis Virus* (TBEV), *West Nile Virus* (WNV), dan *Yellow Fever Virus* (YFV).⁸ Virus dengue terdiri dari 4 serotipe, yaitu DENV 1-4. Di Indonesia, DENV 3 paling banyak diidentifikasi pada infeksi berat.¹ Infeksi satu serotipe memberi kekebalan hanya pada reinfeksi serotipe tersebut, tidak pada serotipe lain. Infeksi pertama menyebabkan demam (*dengue fever/DF*), pada infeksi berikutnya oleh serotipe lain



Gambar 1. Protein Flavivirus⁸

Alamat Korespondensi email: linapur0701@gmail.com



(secondary heterotypic infection) akan timbul gejala lebih berat, yaitu demam disertai perdarahan (*dengue haemorrhagic fever/ DHF*) ataupun syok (*dengue shock syndrome/ DSS*). Hal itu terjadi akibat *antibody dependent enhancement* (ADE).^{4,7,9}

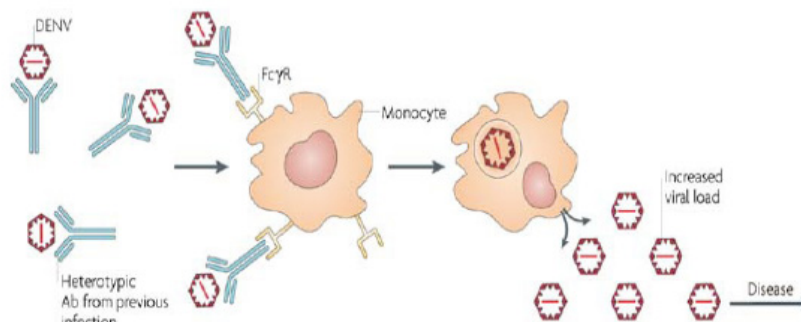
ADE terjadi ketika antibodi heterolog (yang timbul setelah infeksi primer) berikatan dengan virus dan meningkatkan *uptake* virus melalui Fc reseptor makrofag, menyebabkan peningkatan replikasi virus (**Gambar 2**).^{7,8} Selain itu, sel limfosit T akan menghasilkan badai sitokin inflamasi yang berperan pada keparahan penyakit. Terbentuknya kompleks antigen-antibodi akan memicu plasma komplemen menyebabkan reaksi anafilaktoksin, sehingga terjadi kebocoran plasma. Mekanisme itu menyebabkan dengue berat (DHF dan DSS).⁷

WAKSIN DENGUE

Vaksin dengue yang ideal diharapkan mampu memberi kekebalan terhadap keempat serotipe virus (tetravalen), harga murah, dapat memberi kekebalan dengan dosis tunggal, memberi kekebalan jangka panjang, stabil dalam penyimpanan, dan tanpa efek samping.⁹ Vaksin tetravalen bertujuan membuat perlindungan jangka panjang terhadap 4 serotipe sekaligus, sehingga mengurangi risiko ADE.¹⁰ Berbagai formulasi vaksin dengue berasal dari: virus hidup dilemahkan, *chimeric* (substitusi protein spesifik dari suatu virus pada virus lainnya), subunit protein, virus inaktif dimurnikan, plasmid DNA, dan lain-lain.⁴ Beberapa vaksin dengue yang saat ini sedang dikembangkan antara lain:

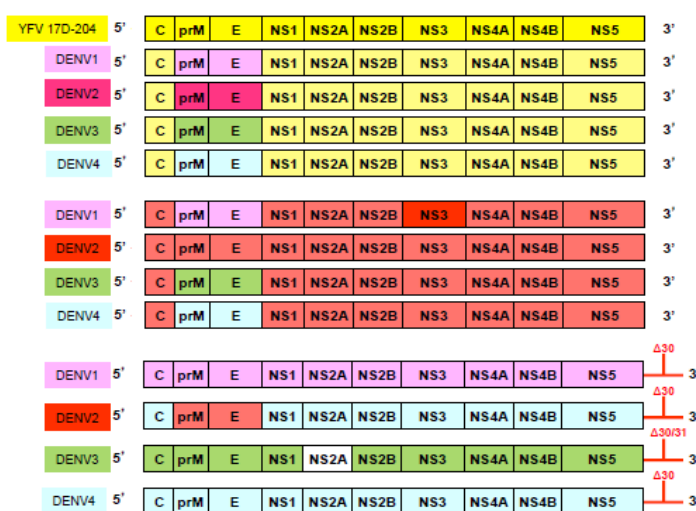
■ **CYD-TDV**

Chimeric Yellow-fever-Dengue Tetravalent Dengue Vaccine merupakan vaksin hidup dilemahkan, tetravalen, merupakan rekombinan virus *yellow fever 17D backbone* dengan *premembrane* (prM) dan *envelope* (E) DENV 1-4 (**Gambar 3**). Diberikan 3 dosis berselang 6 bulan secara subkutan.^{3,4} Vaksin ini telah dievaluasi melalui uji klinis fase III di 5 negara Asia (Indonesia, Malaysia, Filipina, Thailand, Vietnam) dan 5 negara Amerika Latin (Brazil, Colombia, Honduras, Mexico, Puerto Rico) pada peserta berusia 2-16 tahun.^{4,11} Efikasi vaksin melawan dengue simptomatik dan kasus dengue berat setelah dosis ketiga dinilai cukup memuaskan. Berdasarkan penelitian di Amerika Latin, efikasi vaksin



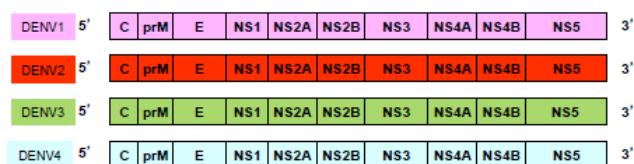
Gambar 2. Respons antibodi heterolog⁸

CYD-TDV



Gambar 3. Formulasi vaksin CYD-TDV, DENVax, dan TV003¹⁰

DPIV



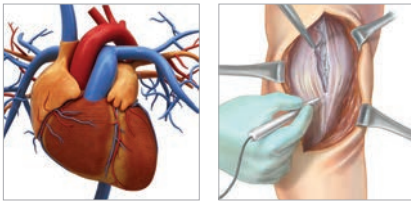
80% E-proteins



Gambar 4. Formulasi DPIV (*Dengue Purified Inactivated Virus*) dan DEN-80E¹⁰

CYD-TDV mencegah dengue simptomatik dan kasus rawat inap sekitar 60,8% dan 80,3% dalam observasi 25 bulan.¹² Serupa dengan penelitian Asia, efikasi mencegah dengue simptomatik dan DHF sebesar 56,5% dan 80,0% dalam 13 bulan setelah pemberian dosis ketiga, serta menurunkan kasus rawat inap dalam observasi 25 bulan.¹³

Usia, status serologi, tingkat keparahan dengue, dan jenis serotipe dapat mempengaruhi efikasi vaksin.³ Efikasi vaksin melawan dengue simptomatik dan dengue berat pada usia ≥9 tahun lebih tinggi (65,6% dan 93,2%) dibandingkan <9 tahun (44,6% dan 44,5%) selama observasi 25 bulan.¹¹ Efikasi vaksin melawan serotipe 3 dan 4 cukup tinggi



(74,0% dan 77,7%) dibandingkan serotipe 1 dan 2 (50,3% dan 42,3%) pada penelitian di Amerika Latin.¹²

Tidak ada efek samping serius berkaitan dengan vaksinasi pada penelitian di India. Efek samping yang sering berupa nyeri lokal akibat injeksi.⁶ Pada penelitian di Amerika Latin, kejadian serius sebanding antara kelompok vaksin (0,6%) dan kontrol (0,6%), dilaporkan terjadi dalam 28 hari pasca-vaksinasi berupa serangan asma, kejang, dan urtikaria alergi.¹²

■ **DENVax**

Merupakan vaksin hidup dilemahkan, tetravalen, formulasi keseluruhan DENV 2 yang dilemahkan dengan *premembrane* (prM) dan *envelope* (E) DENV 1,3,4 (**Gambar 3**).^{3,4} Pemberian intradermal atau subkutan. Reaksi lokal injeksi lebih sering dilaporkan pada intradermal (95% vs 79%).¹⁴ Vaksin dinilai cukup aman, tidak dilaporkan efek samping serius.^{14,15} Reaksi lokal injeksi (nyeri, gatal, dan kemerahan) lebih banyak pada kelompok vaksin dibanding plasebo. Kejadian lain yang cukup banyak dilaporkan berupa nyeri kepala (52%), lemas (43%), dan mialgia (29%).¹⁵

Saat ini vaksin sedang diuji klinis fase II di Colombia, Puerto Rico, Singapore, dan Thailand sejak tahun 2011.⁴ Pada uji klinis fase I di Amerika, serokonversi pada 120 hari pasca-vaksinasi terhadap DENV 1: 84–100%, DENV 2: 96–100%, DEN 3: 83–100%, DENV 4: 33–77%.¹⁵ Di Columbia, dosis tinggi ataupun rendah mampu menginduksi antibodi terhadap 4 serotipe setelah 30 hari pemberian dosis pertama. Respons antibodi paling tinggi terhadap DENV 2, diikuti DENV 1, 3, dan 4. Pemberian dosis kedua, berselang 3 bulan dari dosis pertama, dinilai tidak meningkatkan respons antibodi secara bermakna. Infeksi virus DENVax terdeteksi lebih banyak pada kelompok dosis tinggi (33%) dibandingkan dosis rendah (25%).¹⁴

■ **TV003/TV005**

Merupakan vaksin hidup dilemahkan, tetravalen, rekombinan DENV1-4, dikembangkan oleh *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID).^{3,4} Karena vaksin monovalen tidak melindungi terhadap 4 serotipe sekaligus, maka dikembangkan kombinasi dari berbagai vaksin monovalen menjadi 5 campuran tetravalen berbeda (TV001–TV005).⁴ Rute pemberian subkutan dengan dosis tunggal, dapat dilakukan *booster*

setelah 6 bulan.^{4,7} Dosis kedua hanya sedikit bermanfaat dan dinilai tidak perlu, sebab paparan DENV pada area endemik mampu mem-boost respons imun setelah vaksinasi.^{16,17}

Pada uji klinis fase I, dosis tunggal TV003/TV005 menginduksi antibodi tetravalen sebesar 74% dan 90%. Kecepatan serokonversi DENV 1-4 pada TV003 sebesar 92%, 76%, 97%, dan 100%, sedangkan TV005 92%, 97%, 97%, dan 97%, diukur 3 bulan setelah vaksinasi.¹⁶ Respons antibodi terhadap 4 serotipe masih terdeteksi hingga 1 tahun setelah dosis pertama. Infeksi dengue masih dapat terjadi pada individu dengan antibodi terdeteksi, tetapi disebutkan bahwa kadar antibodi tinggi memiliki proteksi lebih baik dibandingkan individu tanpa antibodi/kadar rendah.¹⁷ Keamanan vaksin ini cukup memuaskan. Tak ada kejadian serius bermakna, efek samping yang dilaporkan meliputi *rash* ringan (60%), neutropenia ringan transien, dan peningkatan fungsi hati SGPT (2–5%). Vaksin ini masih dalam uji klinis fase II di Thailand dan Brazil sejak 2014 dan 2013, dan akan memasuki uji klinis fase III pada Februari 2016 di Sao Paulo, Brazil.³

■ **VAKSIN LAIN**

Beberapa vaksin dengue yang telah atau masih dalam uji klinis fase I antara lain DPIP (vaksin dengue inaktif dimurnikan) (**Gambar 4**), DEN-80E (subunit protein) (**Gambar 4**), TVDV (plasmid DNA), dan TLAV-TPIV (kombinasi virus hidup dilemahkan dengan inaktif dimurnikan).^{3,4} Vaksin lain yang masih dikembangkan meliputi DNA, VLP, EDIII, dan virus vektor (berasal dari *baculovirus*, *alphavirus* (VEEV), virus campak, WNV).³ Masih banyak dikembangkan vaksin dengue lain dengan berbagai formulasi untuk mendapatkan imunitas yang jangka panjang dan aman digunakan.

POTENSI DAN KEAMANAN

Vaksin dengue memiliki beberapa manfaat antara lain: dapat mengurangi kerentanan individu terpapar infeksi dari nyamuk, mengurangi progresivitas infeksi menjadi simptomatik ataupun berat, dan mungkin dapat menurunkan transmisi langsung penyakit pada komunitas bahkan yang anggotanya tidak divaksin (efek indirek/ *herd immunity*).⁴

Dari seluruh vaksin dengue yang dikembangkan, CYD-TDV, DenVax, dan TV003/

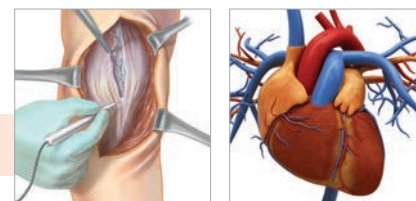
TV005 telah memasuki uji klinis fase II dan III dengan sampel manusia di area endemi dengue dan terbukti mampu menginduksi antibodi tetravalen dengan kadar cukup memuaskan,¹²⁻¹⁶ walaupun pada DenVax dan TV003/TV005 kadar serokonversi terhadap masing-masing serotipe masih belum sepenuhnya seimbang.¹⁵ Kadar antibodi tetravalen tersebut masih terdeteksi dalam 1-2 tahun.^{12,17}

Penggunaan vaksin dinilai cukup aman. Tidak ada kejadian serius bermakna yang dilaporkan di hampir semua uji klinis. Tidak ada laporan kematian dan infeksi akibat vaksin,^{6,13-16} pada penelitian di Amerika Latin, terjadi serangan asma dan kejang pada 28 hari setelah pemberian CYD-TDV.¹² Umumnya efek samping setelah pemberian vaksin berupa reaksi lokal di area injeksi dan reaksi sistemik seperti *rash* ringan, sakit kepala, lemas, mialgia, neutropenia ringan, dan penurunan fungsi hati ringan.^{3,15}

Kendala dalam pengembangan vaksin antara lain sulit menemukan formulasi vaksin yang mampu menginduksi imun seimbang terhadap 4 serotipe sekaligus. Respons imun yang tidak seimbang dikuatirkan akan memicu dengue berat bila terpapar infeksi di kemudian hari.^{5,8} Namun, WHO menyatakan bahwa respons imun yang diinduksi vaksin tidak memberi kecenderungan untuk terjadi dengue berat. Selain itu, risiko dengue berat tidak meningkat seiring penurunan titer antibodi yang diinduksi vaksin pada individu yang tidak di-*booster* alami.¹¹

PERTANYAAN PENELITIAN LEBIH LANJUT

Masih tingginya insidens dengue yang perlu rawat inap pada anak usia <9 tahun dalam observasi 3 tahun pasca-vaksinasi menimbulkan pertanyaan mengenai efikasi dan keamanan vaksin pada kelompok usia tersebut.¹¹ Pada berbagai uji klinis, durasi observasi setelah pemberian vaksin relatif singkat, maka masih terdapat pertanyaan mengenai durasi proteksi vaksin.¹⁷ Beberapa vaksin seperti DenVax dan TV003/TV005 diberikan dalam dosis tunggal dan masih dipertanyakan mengenai perlunya *booster*.^{14,16,17} Untuk beberapa vaksin masih belum ditentukan dosis, rute, dan jadwal pemberian yang efektif.^{14,15}

**SIMPULAN**

Masih diperlukan penelitian untuk mendapatkan kandidat vaksin yang mampu memberi proteksi jangka panjang dan aman

bagi semua usia. Adanya vaksin dengue yang aman, efektif, dan dapat dijangkau, terutama di daerah endemik, diharapkan akan menurunkan beban global penyakit

dengue, sehingga tercapai tujuan WHO yaitu menurunkan morbiditas setidaknya 25% dan mortalitas 50% pada tahun 2020.¹⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Dengue and severe dengue [Internet]. 2015 [cited 2016 June 3]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
2. Buletin Jendela Epidemiologi. Demam berdarah dengue di Indonesia tahun 1968-2009. Pusat Data dan Suveilans Epidemiologi. Kementerian Kesehatan RI 2010;2:1-14.
3. Vannice KS, Durbin A, Hombach J. Status of vaccine research and development of vaccines for dengue. *Vaccine* [Internet] 2016;34:2934-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.12.073>
4. Schwartz LM, Halloran ME, Durbin AP, Longini IM. The dengue vaccine pipeline: Implications for the future of dengue control. *Vaccine* 2015;33: 3293-8.
5. Paisal, Subangkit. Strategi pengembangan vaksin dengue. *J Biotek Medisiana Indonesia* 2013;2(2):43-9.
6. Dubey AP, Agarkhedkar S, Chhatwal J, Narayan A, Ganguly S, Wartel TA, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in india: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase ii trial. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(2):512-8.
7. McArthur MA, Edelman R. A promising, single-dose, live attenuated tetravalent dengue vaccine candidate. *J Infect Dis* [Internet]. 2015. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2015/03/22/infdis.jiv086.extract>
8. Amin HZ, Sungkar S. Perkembangan mutakhir vaksin demam berdarah dengue. *J Kedokteran Indonesia* [Internet]. 2013;1(3). Available from: <http://journal.ui.ac.id/index.php/eJKI/article/viewFile/3007/2466>
9. Marbawati D, Wijayanti T. Dengue vaccine, challenges, development and strategies. *Balaba* 2014;10:39-46.
10. Roehrig JT. Current status of dengue vaccine development. SAGE/Immunization Meeting April 2013. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases [Internet]. 2013. Available from: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/2_Roehrig_Dengue_SAGE_April2013.pdf
11. Hadinegoro SR, Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-206.
12. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in latin america. *N Engl J Med*. 2015; 372:113-23.
13. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in asia: A phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 384:1358-6.
14. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, Lopez L, Jimenez A, Haller AA, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naïve healthy adults in Colombia: A randomised, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:830-8.
15. Rupp R, Luckasen GJ, Kirstein JL, Osorio JE, Santangelo JD, Ranaan M, et al. Safety and immunogenicity of different doses and schedules of alive attenuated tetravalent dengue vaccine (TDV) in healthy adults: A phase 1b randomized study. *Vaccine* 2015;33:6351-9.
16. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, Carmolli MP, Tibery CM, Grier PL, et al. Robust and balanced immune responses to all 4 dengue virus serotypes following administration of a single dose of a live attenuated tetravalent dengue vaccine to healthy, flavivirus-naïve adults. *J Infect Dis* [Internet]. 2015;212(5):702-10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv082>.
17. Rothman AL, Ennis FA. Dengue vaccine: The need, the challenges, and progress. *J Infect Dis* [Internet]. 2016. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/21/infdis.jiv068.extract>