

Akreditasi PP IAI-2 SKP

# Pengembangan Vaksin Malaria RTS,S/AS01

Andrea Evans Khosasih

Dokter Umum, Kesdam XVIII/Kasuari, Papua Barat, Indonesia

## ABSTRAK

Malaria masih endemik di dunia. Data WHO tahun 2020 mencatat 241 juta kasus malaria di dunia. Rekomendasi vaksin malaria oleh WHO diharapkan dapat membantu menurunkan angka kasus penderita malaria hingga 90% pada tahun 2030 dari *baseline* tahun 2015.

**Kata Kunci:** Endemik, malaria, vaksin

## ABSTRACT

Malaria is still a world endemic. According to 2020 WHO data, there are 241 million cases of malaria in the world. The WHO malaria vaccine recommendation is expected to help reduce malaria cases by 90% by 2030 from the 2015 baseline. **Andrea Evans Khosasih. Development of Malaria RTS,S/AS01 Vaccine**

**Keywords:** Endemic, malaria, vaccine



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit berbahaya yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium*, ditularkan ke manusia melalui transmisi gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Terdapat 5 spesies parasit yang menyebabkan malaria pada manusia, yaitu *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale*, *P.malariae*, dan *P.knowlesi*.<sup>1</sup> Spesies *P.falciparum* dan *P.vivax* menimbulkan ancaman terbesar. *P.falciparum* paling banyak ditemukan di benua Afrika, sedangkan *P.vivax* dominan di negara luar benua Afrika sub-Sahara.<sup>1</sup>

Gejala malaria berupa demam, nyeri kepala, menggigil, keringat dingin, biasanya timbul 10-15 hari pasca-gigitan nyamuk terinfeksi.<sup>1</sup> Pada infeksi *P.falciparum* yang tidak teratasi dengan baik, dapat menyebabkan kondisi penderita menjadi malaria berat hingga kematian dalam 24 jam.<sup>1</sup>

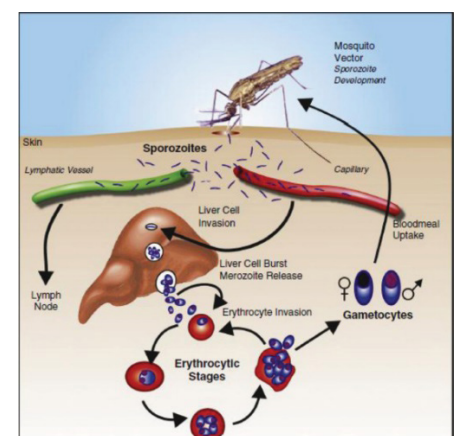
Malaria merupakan penyakit yang dapat dicegah dan disembuhkan.<sup>1</sup> Data WHO (World Health Organization) tahun 2020

menunjukkan 241 juta kasus malaria di dunia dengan estimasi kematian yang disebabkan oleh malaria di dunia sejumlah 627.000 kasus.<sup>2</sup> WHO menargetkan pada tahun 2030 insiden kasus malaria dan kematian yang disebabkan oleh malaria turun hingga 90% dari *baseline* angka kasus pada tahun 2015.<sup>3</sup>

## Siklus Hidup Plasmodium

Siklus hidup *Plasmodium* sangat kompleks, terdiri dari dua fase, yakni fase seksual pada vektor nyamuk dan fase aseksual pada tubuh manusia. Malaria manusia ditransmisikan oleh nyamuk betina genus *Anopheles*. Pada saat nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi parasit *Plasmodium* menggigit manusia, terjadi inokulasi sporozoit dari air ludah nyamuk ke dalam sirkulasi darah manusia.<sup>4</sup> Sporozoit akan masuk ke dalam hati, menginvasi hepatosit, bereplikasi dan berdiferensiasi sampai stadium merozoit yang selanjutnya menginvasi sel eritrosit. Merozoit kemudian berkembang menjadi trofozoit imatur, trofozoit matur, dan skizon yang saat ruptur kembali melepaskan merozoit yang akan menginvasi kembali sel

eritrosit. Sebagian kecil parasit berdiferensiasi menjadi gametosit jantan dan gametosit betina yang bisa ikut masuk ke dalam tubuh vektor nyamuk dan terjadi fase seksual dalam tubuh vektor.<sup>5</sup>



Gambar 1. Siklus hidup *Plasmodium*.<sup>5</sup>

## Metode Diagnostik Malaria

Diagnosis malaria dapat ditegakkan dengan cara identifikasi parasit malaria, antigen

**Alamat Korespondensi** email: andreaevansk@gmail.com



malaria, atau antibodi malaria dalam darah. Diagnosis malaria dapat dengan cara pemeriksaan mikroskopik, *rapid diagnosis test* (RDT), *polymerase chain reaction* (PCR), *loop-mediated isothermal amplification* (LAMP), ELISA, dan pemeriksaan *indirect immunofluorescence antibody* (IFA).<sup>6</sup> Metode pemeriksaan mikroskopis dan RDT umum dikerjakan di Indonesia. Pemeriksaan mikroskop merupakan pemeriksaan *gold-standard*; dilakukan pada apusan darah tepi yang diberi pewarnaan Giemsa.<sup>4</sup> Pemeriksaan mikroskopis dapat membedakan spesies *Plasmodium*, namun terbatas dalam hal ketersediaan alat mikroskop yang berfungsi baik, reagen, *quality control*, serta kompetensi dan pengalaman pemeriksa. Metode pemeriksaan RDT bersifat imunokromatografi yang berprinsip deteksi antigen dalam darah. WHO telah merekomendasikan penggunaan RDT sebagai lini pertama untuk diagnosis malaria karena cepat dan mudah dioperasikan serta tidak membutuhkan listrik dan peralatan spesifik lainnya.<sup>4</sup> Target produk antigen yang dideteksi adalah antigen *histidine rich-protein* (hrp2) dan *Plasmodium lactate dehydrogenase* (pLDH) yang diekspresikan oleh parasit malaria.<sup>7</sup>

**Pencegahan Malaria**

Strategi pencegahan malaria WHO terbagi menjadi 3 cara, yakni *vector control*, *preventive*

*chemotherapy*, dan vaksin.<sup>1</sup>

**1. Vector Control**

*Vector control* merupakan komponen vital pencegahan penyakit malaria dan strategi eliminasi yang sangat efektif untuk mencegah infeksi dan mengurangi transmisi penyakit. *Vector control* dapat berupa penggunaan kelambu/*insecticide-treated bed nets* (ITNs) dan penyemprotan insektisida/*indoor residual spraying* (IRS).<sup>8,9</sup> Penggunaan kelambu dapat mengurangi angka infeksi malaria, namun hanya berguna jika orang tidur menggunakan kelambu. Kekurangan cara ini karena vektor nyamuk dapat menggigit manusia diluar kamar atau di saat orang terjaga.<sup>8</sup> Penyemprotan insektisida dapat juga mengeradikasi vektor nyamuk, namun penyemprotan pada area yang luas memerlukan dosis insektisida yang besar pula dan dapat berakibat buruk pada kesehatan.<sup>9</sup>

**2. Preventive Chemoprophylaxis**

Penggunaan obat tunggal ataupun kombinasi untuk mencegah infeksi malaria. Obat antimalaria diberikan kepada kelompok rentan (bayi, anak usia di bawah 5 tahun, dan kelompok ibu hamil) dan pada orang yang hendak berpergian ke daerah endemik pada rentang waktu tertentu.<sup>1</sup>

**3. Vaksin Malaria**

Salah satu tantangan terbesar dalam pengembangan vaksin malaria yang efektif adalah siklus hidup parasit yang kompleks. Siklus hidup parasit malaria terbagi menjadi fase pre-eritrosit, fase eritrosit, dan fase seksual. Ketiga fase siklus hidup parasit malaria ini menjadi target potensial pengembangan vaksin malaria (**Gambar 2**).<sup>10</sup> Vaksin yang dapat memberikan target perlindungan pada beberapa fase siklus mungkin diperlukan untuk mencapai eradikasi malaria dan perlindungan steril. Upaya pengembangan vaksin terutama difokuskan pada *P.falciparum* (vaksin RTS,S);<sup>10</sup> vaksin lain yang sedang dikembangkan seperti kandidat vaksin malaria R21 dalam adjuvan Matrix-M untuk melawan *P.falciparum* dan *P.vivax*; namun perkembangan vaksin ini lambat dan minim investasi pada vaksin *P.vivax*, bahkan lebih sedikit penelitian yang berfokus pada vaksin *P.malariae*, *P.ovale*, dan *P.knowlesi*.<sup>9</sup>

Berdasarkan mekanisme kerjanya, vaksin malaria terbagi menjadi *pre-erythrocytic vaccine*, *erythrocytic vaccine*, dan *transmission blocking vaccine*.<sup>10</sup>

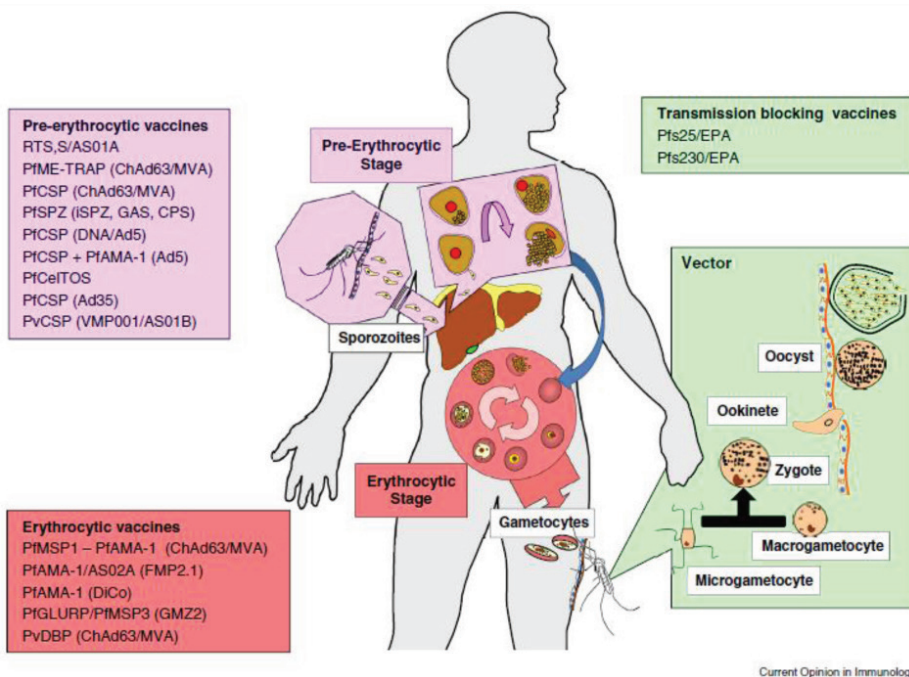
Golongan *pre-erythrocytic vaccine* membentuk respons imun melawan sebagian besar *circumsporozoite protein* (PfCSP);<sup>11</sup> salah satunya adalah vaksin RTS,S.

Golongan *erythrocytic vaccine* menyebabkan perkembangan progresif kekebalan alami dan kontribusi antibodi terhadap imunitas disebabkan oleh transfer pasif IgG dewasa yang dapat menurunkan tingkat parasit malaria eritrositik pada anak-anak.<sup>5</sup>

Golongan *transmission blocking vaccine* menarget antigen sebelum fertilisasi yang diekspresikan oleh gametosit, atau menarget antigen pasca-fertilisasi yang diekspresikan oleh *zygot/ookinete* agar dapat mencegah terjadinya infeksi parasit pada nyamuk.<sup>10</sup>

**Vaksin Malaria RTS,S/AS01 (RTS,S)**

Pada tanggal 6 Oktober 2021, WHO merekomendasikan penggunaan vaksin malaria RTS,S/AS01 (RTS,S) secara luas untuk daerah dengan tingkat transmisi infeksi malaria sedang hingga tinggi, yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*.<sup>8,11</sup> Vaksin malaria RTS,S/AS01 harus diberikan sebanyak 4 dosis terjadwal (pada bulan ke-0, 1, 2, dan 20) pada anak-anak dari usia 5

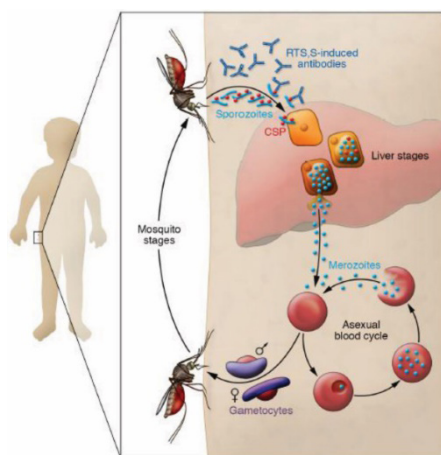


Gambar 2. Kandidat vaksin malaria.<sup>10</sup>



bulan.<sup>1</sup> Vaksin malaria RTS,S merupakan vaksin malaria pertama dan vaksin parasit pertama di dunia. Vaksin ini akan menginduksi respons imun melawan pengulangan *central* (Asn-Ala-Asn-Pro[NANP]) dari *circumsporozoit protein*/ menginduksi respons imun untuk melindungi dari infeksi parasit.<sup>12</sup>

Vaksin ini berbasis komponen antigen *circumsporozoit protein* (CSP) *Plasmodium falciparum*. Antigen vaksin rekombinan terdiri dari regio *repeat* (R) dan regio terminal *carboxyl* lengkap dari CSP protein, yang terdiri dari beberapa epitope sel T (T), kemudian berfusi dengan antigen permukaan virus hepatitis B (HBsAg).<sup>11</sup> Untuk meningkatkan reaktivitas seluler, protein tersebut diformulasikan di dalam AS01, semacam emulsi minyak dalam air yang menggabungkan MPL (kerangka dinding sel *mycobacterial*) dan QS21 (turunan saponin dari pohon kulit sabun *Quillaja saponaria*).<sup>10</sup>



**Gambar 3.** Dampak vaksin malaria RTS,S terhadap infeksi malaria. Vaksin RTS,S menginduksi antibodi terhadap CSP, melumpuhkan sporozoit, sehingga mencegah infeksi di hepatosit.<sup>13</sup>

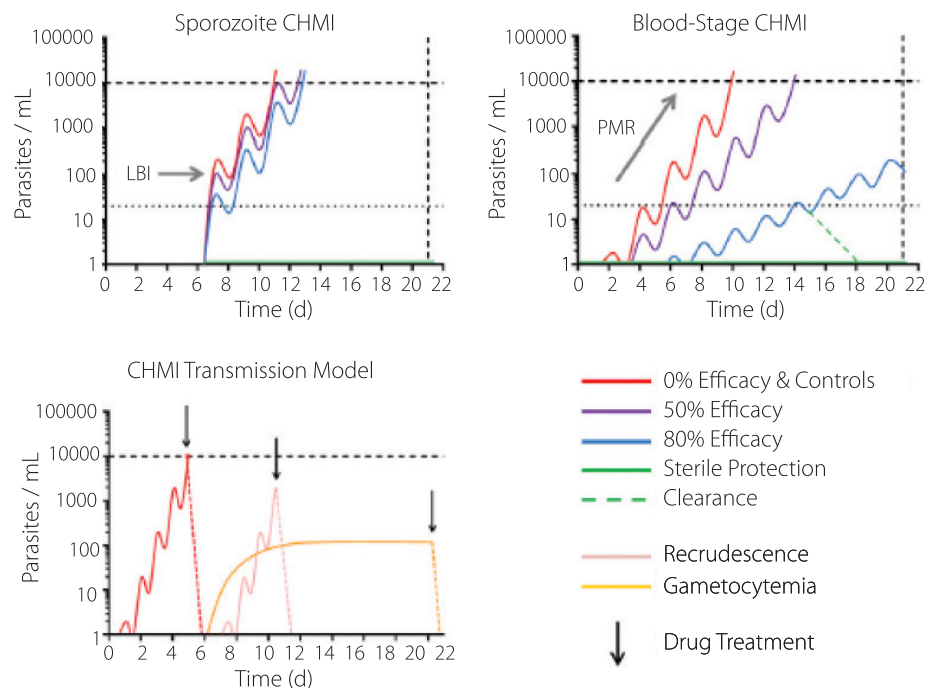
Sebelum WHO merekomendasikan penggunaan vaksin RTS,S/AS01 pada anak-anak, vaksin tersebut telah melalui uji coba vaksin tahap II dan III di daerah endemis selama kurang lebih 15 tahun, dan hasilnya konsisten mengindikasikan imunisasi terhadap bayi umur 6 sampai 12 minggu dan anak umur 5 sampai 17 bulan dapat menginduksi kekebalan imunitas yang dapat melumpuhkan infeksi sporozoit atau mengurangi keparahan klinis infeksi.<sup>13</sup> Uji coba ekstensif fase III di beberapa daerah

endemis di Afrika mengindikasikan efikasi vaksin sebesar 74% terhadap malaria klinis pada anak umur 5 sampai 17 bulan beberapa minggu pasca-vaksin terakhir. Efikasi menurun menjadi 28% setelah 1 tahun, dan menjadi 9% setelah 5 tahun.<sup>13</sup> Sedangkan efikasi vaksin pada anak umur 6 sampai 12 minggu dicapai sebesar 63%, menurun menjadi 11% pasca-vaksin 1 tahun, dan 3% pasca-vaksin 5 tahun.<sup>13</sup>

Implementasi program vaksinasi RTS,S merupakan langkah awal dan berdasarkan WHO, mampu menurunkan angka malaria berat hingga 30% pada anak yang ter vaksinasi.<sup>13</sup> Meskipun demikian, vaksinasi ini tidak memberikan kekebalan imunitas yang lama karena proteksi efikasi vaksin menurun dari waktu ke waktu, dan vaksin RTS,S tidak mengganggu infektivitas gametosit (fase seksual dari parasit), sehingga anak-anak dan dewasa masih membawa parasit yang dapat menginfeksi nyamuk. Hal ini yang menyebabkan transmisi tetap tidak berubah dan endemisitas tetap berkelanjutan.<sup>13</sup>

Hasil penelitian vaksinasi pada orang dewasa di Gambia mendapatkan hasil proteksi terhadap infeksi sebesar 34% pasca-vaksinasi, tetapi penelitian di Kenya tidak mendapatkan hasil signifikan pasca-pemberian vaksin malaria pada orang dewasa.<sup>13</sup> Rata-rata puncak *polyclonal anti-NANP* serum IgG setelah imunisasi terakhir sejumlah 150 µg/mL pada orang dewasa yang belum pernah terkena malaria, dan pada uji klinik fase III didapatkan hasil kadar antibodi menurun drastis dengan paruh waktu ±40 hari diikuti dengan periode penurunan yang lebih lambat selama ±600 hari.<sup>11</sup>

Efek samping pasca-vaksinasi yang sudah diketahui antara lain rasa sakit dan bengkak di daerah suntikan, serta demam. Efek samping ini mirip dengan reaksi yang diamati terhadap vaksin lain yang diberikan kepada anak-anak.<sup>14</sup> Dalam uji coba fase 3, pasien-pasien yang mengalami setidaknya satu efek samping pada 30 hari pasca-vaksinasi antara kelompok RTS, S dan kelompok kontrol hampir sama (masing-masing 86% vs 87%). Pada anak usia



**Gambar 4.** Model CHMI (*controlled human malaria infection*) untuk khasiat uji vaksin. Parasit dalam darah dipantau dengan qPCR. Relawan yang belum pernah terkena malaria biasanya didiagnosis dan diobati jika ditemukan ±10.000 parasit/mL. Efek vaksin parsial dapat dinilai pada analisis LBI (*liver to blood inoculum*), pada subjek yang ter vaksin, 10.000 parasit tercapai diperlukan waktu yang lebih lama. Untuk CHMI tahap darah, diberikan secara IV *inoculum* ±1000 parasit/mL pada hari ke-0 dengan pertumbuhan parasit ±10 kali lipat dalam 48 jam. Untuk vaksin yang efektif pada tahap darah, diharapkan terjadi pengurangan tingkat multiplikasi parasit.<sup>11</sup>



5-17 bulan, efek samping serius yang terjadi pada kelompok RTS,S sebesar 17,6% (95% CI 16,7 hingga 18,6), sedangkan pada kelompok kontrol sebesar 21,6% (95% CI 20,1 hingga 23,1). Untuk anak usia 6-12 minggu, efek samping serius yang terjadi pada kelompok RTS,S sebesar 13,1% (95% CI 12,1 hingga 14,1), sedangkan pada kelompok kontrol sebesar 13,4% (95% CI 12,0 hingga 15,0). Total efek samping yang dilaporkan juga serupa antar kelompok. Dua efek samping serius yaitu meningitis dan kejang yang terjadi dalam 7 hari pasca-vaksinasi, lebih sering pada kelompok RTS,S. Meningitis dilaporkan terjadi pada 11 dari 5.949 pasien RTS,S dan 1 dari 2.974 pasien kontrol untuk kelompok anak usia 5-17 bulan. Pada kelompok anak usia 6-12 minggu, meningitis dilaporkan terjadi pada 8 dari 4.358 pasien RTS,S dan 1 dari 2.179

pasien kontrol. Tidak ada hubungan yang berarti dikaitkan dengan vaksinasi. Kejang umum yang terjadi dalam waktu 7 hari pasca-vaksinasi lebih sering terjadi pada anak yang lebih tua (kejadian 1,04 per 1.000 dosis [95% CI 0,62 hingga 1,64] pada kelompok RTS,S, sedangkan 0,57 per 1.000 dosis [95% CI 0,19 hingga 1,34] pada kelompok kontrol). Semua episode kejang dikaitkan dengan demam dan semua pasien pulih tanpa gejala sisa.<sup>15</sup>

Salah satu yang terpenting untuk perbaikan vaksin RTS/AS01 dan semua vaksin malaria generasi terbaru adalah memperpanjang periode perlindungan pada kelompok anak-anak dan terutama dewasa, hal ini membutuhkan pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme efektivitas yang diinduksi vaksin. Data mengarah bahwa

konsentrasi antibodi terhadap pengulangan asam amino NANP berkaitan erat dengan tingkat proteksi, berkurangnya konsentrasi antibodi tersebut berkaitan erat dengan penurunan efektivitas proteksi.<sup>11</sup>

#### SIMPULAN

Vaksin malaria RTS,S merupakan sebuah terobosan baru untuk penanganan malaria di dunia. Berdasarkan data WHO, implementasi vaksin RTS,S dapat mengurangi keparahan penyakit malaria klinis hingga 30% pada anak yang tervaksinasi. Namun, vaksinasi tidak memberikan proteksi seumur hidup, dan respons vaksin RTS,S tidak mempengaruhi infektivitas gametosit, sehingga masih terdapat parasit dalam tubuh yang dapat menginfeksi nyamuk pada saat menggigit manusia.<sup>13</sup>

#### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Malaria [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
2. Global Malaria Programme. World malaria report 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040496>
3. Global Malaria Programme. Global technical strategy for malaria 2016–2030 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031357>
4. Talapko, Škrlec, Alebić, Jukić, Včev. Malaria: The past and the present. *Microorganisms*. 2019;7(6):179.
5. Long CA, Zavala F. Malaria vaccines and human immune responses. *Curr Opin Microbiol*. 2016;32:96–102.
6. Oyegoke OO, Maharaj L, Akoniyan OP, Kwoji I, Roux AT, Adewumi TS, et al. Malaria diagnostic methods with the elimination goal in view. *Parasitol Res*. 2022;121(7):1867–85.
7. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria diagnosis: A brief review. *Korean J Parasitol*. 2009;47(2):93.
8. Egbewande OM. The RTS,S malaria vaccine: Journey from conception to recommendation. *Public Heal Pract*. 2022;4:100283.
9. Venkatesan P. The future of malaria control in light of RTS,S. *The Lancet Microbe*. 2022;3(4):251.
10. Moreno A, Joyner C. Malaria vaccine clinical trials: What's on the horizon. *Curr Opin Immunol*. 2015;35:98–106.
11. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria vaccines: Recent advances and new horizons. *Cell Host Microbe*. 2018;24(1):43–56.
12. Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: A randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10287):1809–18.
13. Zavala F. RTS,S: The first malaria vaccine. *J Clin Invest*. 2022;132(1):156588.
14. WHO. Malaria vaccine implementation programme [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
15. Medscape. Mosquirix (RTS,S) [Internet]. 2012. Available from: [https://www.medscape.com/viewarticle/760009\\_5#:~:text=However%2C an increased incidence in,30-day postadministration period](https://www.medscape.com/viewarticle/760009_5#:~:text=However%2C an increased incidence in,30-day postadministration period).