

PILIHAN MANAJEMEN PASCA PAJANAN ANTRAKS PADA MANUSIA: KAJIAN LITERATUR

Manik Parmelia^{1*}, I Gede Risnawan Suastika Ardanayasa², Komang Kenwa³

^{1,2}Department Penyakit Dalam, RSUD Tabanan, Bali

³RSAD Tk.II Udayana, Bali

[*Email Korespondensi: manikparmelial96@gmail.com]

Abstract: Options for Post-Exposure Management Of Human Anthrax: A Systematic Review. Anthrax is a zoonotic disease caused by the bacillus anthracis bacteria. Prompt and precise management are needed to prevent adverse outcomes in anthrax patients. This review aims to further explain the therapies available for the post exposure management of anthrax. PubMed searches were conducted for 'human anthrax' AND 'treatment' from database for the last 10 years. A total of 1.449 articles were found using the keywords previously mentioned and 8 studies are included in this review. Eight studies showed several options in post-exposure prophylaxis (PEP) in human anthrax, especially due to inhalation, namely immunoglobulin, raxibacumab, obiltoxaximab, and several types that are still under development, such as AV7909 and Px563L. This review shows that each study showed a long-lasting high concentration of anthrax in the circulation indicating immunoglobulin therapy as a good post-exposure prophylaxis by showing a good immune response in healthy people.

Keywords: human anthrax, immunomodulator, option, post exposure prophylaxis

Abstrak: Pilihan untuk Manajemen Pasca Paparan Antraks pada Manusia: Sebuah Telaah Sistematis. Anthrax adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh bakteri *bacillus anthracis*. Manajemen yang cepat dan tepat diperlukan untuk mencegah hasil yang merugikan pada pasien antraks pada manusia. Tulisan ini bertujuan untuk menjelaskan lebih lanjut terapi yang tersedia untuk manajemen pasca paparan antraks. Pencarian PubMed dilakukan untuk 'human anthrax' AND 'treatment' dari database selama 10 tahun terakhir. Sebanyak 1.449 artikel ditemukan dan 8 studi ditelaah lebih jauh. Delapan penelitian menunjukkan beberapa pilihan *post-exposure prophylaxis* (PEP) untuk antraks pada manusia, terutama anthrax inhalasi, yaitu imunoglobulin, raxibacumab, obiltoxaximab, dan beberapa jenis yang masih dalam pengembangan, seperti AV7909 dan Px563L. Telaah sistematis ini menunjukkan bahwa setiap penelitian menunjukkan konsentrasi antraks yang bertahan lama dan dalam jumlah yang tinggi dalam sirkulasi sehingga menunjukkan terapi imunoglobulin dapat berperan sebagai profilaksis pasca paparan yang baik dengan menunjukkan respons imun yang adekuat pada orang sehat.

Kata kunci: antraks pada manusia, profilaksis pasca paparan, opsi, imunomodulator

PENDAHULUAN

Anthrax adalah penyakit zoonosis yang disebabkan oleh bakteri *bacillus anthracis*. *B. anthracis* adalah basil gram positif, non-motil yang mampu membentuk spora. Spora ini dapat bertahan selama bertahun-tahun di lingkungan aerobik, terutama di tanah, dan tahan terhadap suhu tinggi atau

bahkan kekeringan sekalipun. Mereka juga dapat bertahan hidup pada produk industri yang terbuat dari bahan olahan bagian tubuh hewan yang terinfeksi (Pilo and Frey, 2018).

Antraks terjadi terutama pada hewan herbivora seperti sapi, kambing, dan domba. Penyakit ini dapat menular ke manusia melalui kontak dengan hewan

yang terinfeksi atau kontak dengan bahan yang terbuat dari hewan yang terkontaminasi. Secara umum, kasus antraks pada manusia dapat dibagi menjadi kasus di bidang industri dan pertanian. Di bidang industri, penularan terjadi karena kontak dengan spora pada produk yang terbuat dari hewan yang terinfeksi seperti selimut wol, sabuk kulit, drum kulit, dll. Sementara di bidang pertanian, penularan dapat terjadi secara langsung melalui kontak dengan kotoran atau cairan hewan yang terinfeksi, atau secara tidak langsung melalui kontak dengan alat yang telah memakan bangkai hewan yang terinfeksi. Namun begitu, antraks tidak ditularkan dari manusia ke manusia kecuali ada kontak langsung dengan cairan dari lesi kulit pasien (Blackburn *et al.*, 2021).

Ada 3 jenis antraks yaitu antraks kulit, gastrointestinal dan inhalasi. Semua jenis ini dapat menyebabkan kondisi yang berat dan dapat menyebabkan meningitis pada 5% kasus (Katharios-Lanwermeyer *et al.*, 2016). Antraks kulit menyumbang 90% kasus antraks manusia, muncul sebagai papula kecil yang lama kelamaan berubah menjadi vesikel dan akhirnya membentuk ulkus nekrotik hitam disertai dengan eschar. Meskipun penampilannya tampak berat, lesi pada antraks tidak disertai rasa nyeri (Ozer *et al.*, 2019). Sementara itu, antraks gastrointestinal umumnya bermanifestasi sebagai nyeri perut, muntah dan diare yang kadang-kadang muncul sebagai melena atau hematokezia, bahkan dapat bermanifestasi sebagai perforasi usus. Lesi menyerupai eschar yang ditemukan di kulit juga dapat muncul di mukosa mulut (Ozer *et al.*, 2019). Antraks inhalasi di sisi lain, biasanya bersifat bifasik, dimulai sebagai gejala pernapasan ringan yang kemudian dapat dengan cepat memburuk menjadi hipoksia dan sianosis, bahkan hingga syok dan kematian. Ini adalah jenis antraks yang paling mematikan dimana

kematian biasanya terjadi dalam waktu 72 jam setelah gejala dimulai dengan perkiraan mortalitas sekitar 50% (Hendricks *et al.*, 2022).

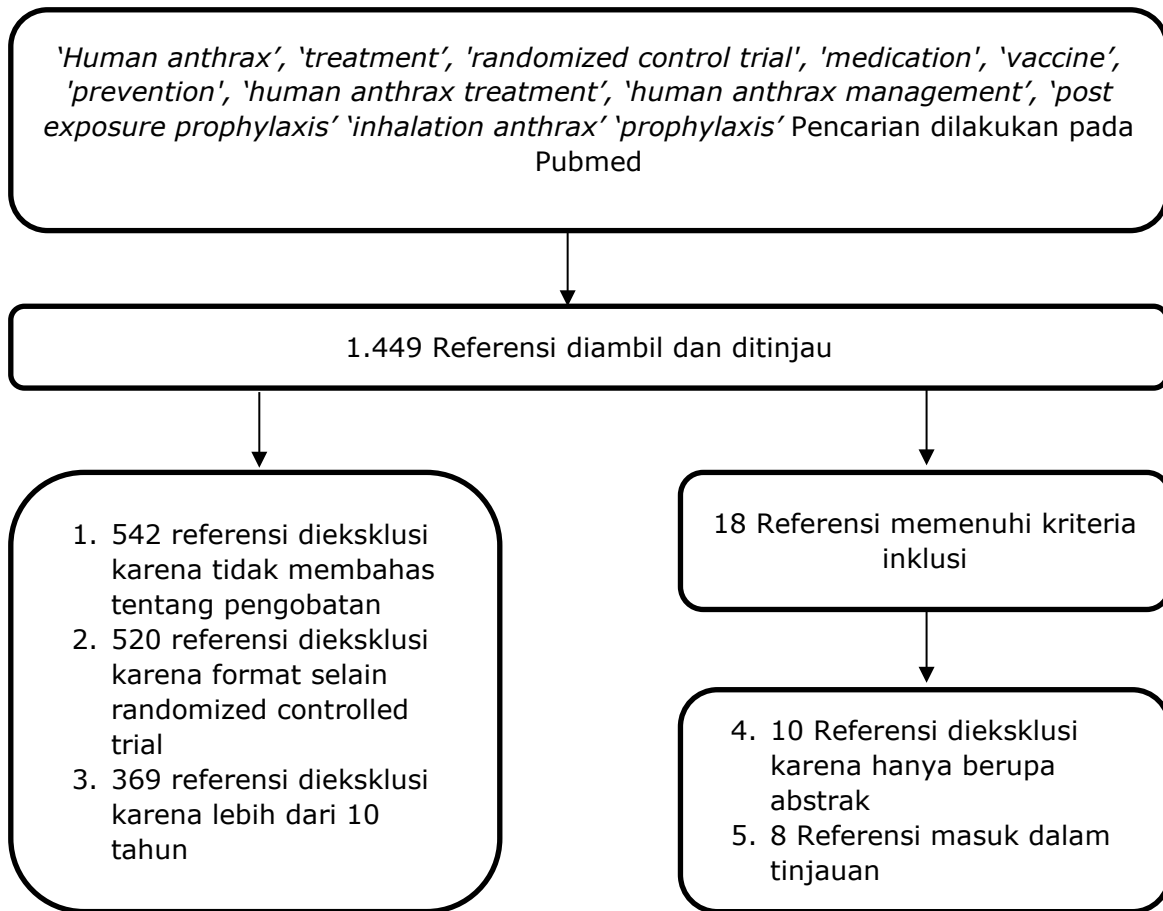
Manajemen yang cepat dan tepat pada individu yang terekspos sangat diperlukan untuk mencegah kondisi yang berat pada pasien antraks. Saat ini, terdapat berbagai modalitas perawatan, namun belum terdapat pedoman pasti yang untuk penanganan paska paparan antraks. Oleh karena itu, melalui ulasan ini kami bertujuan untuk menjelaskan lebih lanjut terapi yang tersedia untuk manajemen paska paparan antraks.

METODE

Strategi penelusuran dan kriteria eligibilitas

Pencarian PubMed dilakukan dengan kata kunci '*human anthrax*' AND '*treatment*' dari database selama 10 tahun terakhir. Kata kunci lain yang digunakan untuk membantu pencarian adalah '*randomized control trial*', '*medication*', '*vaccine*', '*prevention*', '*human anthrax treatment*', '*human anthrax management*', '*post exposure prophylaxis*' '*inhalation anthrax*' '*prophylaxis*'. Semua artikel yang teridentifikasi oleh pencarian ini ditinjau jika teks artikel tersedia dalam bahasa Inggris. Kriteria inklusi yang digunakan adalah full paper yang dapat diakses, artikel dalam bahasa Inggris, menggunakan metode *randomized controlled trial*, yang diteliti dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2013 hingga 2023). Kriteria eksklusi adalah makalah dalam bentuk abstrak atau *preliminary trial*, studi dalam bentuk *review*, potong-lintang, kohort, atau laporan kasus, dan studi pada hewan atau tes pada sel.

Didapatkan sebanyak 1.449 artikel dalam pencarian menggunakan kata kunci yang disebutkan sebelumnya. Berdasarkan hasil tersebut, penulis melakukan pengumpulan data dan



Gambar 1. Diagram alur peninjauan dan pemilihan referensi

memperoleh 30 referensi yang sesuai dengan kriteria inklusi sebelumnya. Sebanyak 1.419 referensi dikeluarkan dengan rincian 542 artikel tidak membahas manajemen, 520 artikel bukan *randomized controlled trial*, dan 369 artikel dipublikasi lebih dari 10 tahun. Dari 30 referensi, 10 artikel tidak ditemukan dalam *full paper*, sehingga tidak diikutsertakan dalam analisis penelitian.

Sintesis dan analisis data

Setiap kasus: penulis, tahun studi, total sampel, jenis antraks, jenis obat, durasi pengobatan dan efek samping ditabulasikan pada tabel 1. Semua waktu disajikan dalam 'tahun' termasuk tahun studi dan usia sampel. Pada bagian hasil, artikel dibagi lebih jauh berdasarkan jenis terapi yang diberikan pada pasien, durasi

terapi dan efek samping. Peneliti menampilkan hasil dalam bentuk narasi dan dalam bentuk tabel.

HASIL

Studi ini mengulas 8 studi yang masing-masing dijelaskan pada tabel 1. Ada beberapa pilihan untuk *post-exposure prophylaxis* (PEP) pada antraks manusia, terutama akibat inhalasi, diantaranya terapi imunoglobulin, raxibacumab, obiltoxaximab, dan beberapa jenis lain yang masih dalam pengembangan, seperti AV7909 dan Px563L. Ada satu penelitian yang menggunakan bahan yang telah mendapat izin edar, yaitu BioThrax®.

Semua penelitian menunjukkan hasil yang baik untuk profilaksis pasca paparan inhalasi antraks manusia yang diketahui dari *konsentrasi* darah dalam

jangka panjang. Penelitian tercepat dalam rentang waktu 6 bulan, yaitu dalam studi Skoura et al., dan Nagy et al. Sedangkan penelitian terpanjang ada pada penelitian Pondo et al., dan Wright et al., yaitu selama 42 bulan.

Adverse Effect (AE) Yang muncul pada administrasi juga dijelaskan dalam setiap studi. AE yang paling umum ditemukan terbatas pada tempat pemberian, yaitu kemerahan, gatal, nyeri

pada gerakan tangan, atau bengkak. Beberapa penelitian menyebutkan keterlibatan sistemik seperti pada studi Skoura et al., Schneider et al., dan Nagy et al., (2018), yaitu sakit kepala dan mual. Dalam sebuah penelitian oleh Nagy et al pada tahun 2016, disebutkan bahwa ada reaksi yang mirip dengan alergi, yaitu batuk infeksi saluran pernapasan atas dan gatal-gatal.

Tabel 1. Penelitian, jumlah sampel, metode penelitian, jenis pengobatan, durasi, efek samping, hasil penelitian

No	Penulis, Tahun	Total sampel	Metode	Jenis Obat	Durasi Terapi	Efek Samping	Hasil
1	Pondo et al., 2014	1563	Uji klinis <i>Anthrax vaccine adsorbed</i> (AVA) dari CDC pada individu yang sehat	<i>Serum anti-anthrax protective immunoglobulin G</i>	42 Bulan	Memar, gatal, kemerahan, gerakan lengan, keterbatasan, nyeri, nyeri tekan	Peserta wanita dan non-kulit hitam memiliki proporsi efek samping terkait AVA yang lebih tinggi dan konsentrasi IgG anti-PA yang lebih tinggi. Respons antibodi terhadap vaksin lain juga dapat bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan ras.
2	Skoura et al., 2020	573	studi <i>open-label, parallel-group, randomized non-inferiority study</i> fase 4 di tiga unit uji klinis di AS menggunakan individu yang sehat	Raxibacumab + AVA	6 Bulan	Reaksi di tempat suntikan, eritema, nyeri di tempat suntikan, sakit kepala, mual, bengkak, nyeri pada ekstremitas, pruritus	Koadministrasi raxibacumab dengan AVA tidak memiliki pengaruh negatif pada imunogenisitas terhadap AVA. Temuan ini menunjukkan bahwa menggabungkan raxibacumab dengan AVA dapat memberikan manfaat tambahan dalam profilaksis pascapajanan terhadap antraks inhalasi.
3	Bernstein et al., 2014	278	<i>Randomized, open-label immunogenicity and safety study</i> untuk mengevaluasi empat rejimen dosis BioThrax® untuk PEP untuk antraks	BioThrax®	6,5 Bulan	Kemerahan dan / atau bengkak saja, keterbatasan gerakan lengan yang parah, nyeri, nyeri tekan atau gatal di tempat suntikan.	Tergantung pada tingkat wabah, efektivitas antibiotik dan ketersediaan vaksin, dosis penuh hari 0, dan 28 atau jadwal suntik hari 0, 14, 28 dikatakan mungkin lebih baik.
4	Minang et al., 2014	168	<i>Phase 2, multicenter, randomized, parallel-group, active-controlled, double-blind study</i>	AV7909 vs BioThrax	12 Bulan	Ruam, kemerahan, pruritus, peningkatan transaminase,	Vaksin AV7909 aman dan dapat ditoleransi dengan baik. Jadwal hari 0/14 untuk dosis penuh AV7909 menunjukkan respon imun yang sebanding

			mengevaluasi keamanan dan imunogenisitas AV7909 untuk PEP penyakit antraks pada orang dewasa yang sehat			selulitis, pielonefritis	dengan jadwal hari 0/14/28 pada vaksin BioThrax tetapi memiliki puncak yang lebih tinggi dan lebih awal.
5	Wright et al., 2014	1564	<i>Multicenter randomized, double blind, non-inferiority Phase IV human clinical trial</i>	<i>Anthrax vaccine adsorbed (AVA)</i>	42 Bulan	gatal, eritema, indurasi, edema, nodul, memar.	3 dosis injeksi intramuskuler memberikan respon imunologis jangka Panjang dan memori imunologis yang kuat dan secara efisien distimulasi oleh vaksinasi booster tunggal pada 42 bulan setelahnya
6	Nagy et al., 2016	543	Pria dan wanita sehat diteliti dalam beberapa studi meliputi sebuah studi <i>randomized, double-blind studies</i> obiltoxaximab versus plasebo (studi 1-3), studi <i>open-label, parallel group</i> obiltoxaximab versus kombinasi obiltoxaximab dan ciprofloxacin (studi 4), atau studi <i>randomized, double-blind, placebo-controlled study</i> melibatkan pemberian dosis kedua obiltoxaximab 13 atau 119 hari setelah dosis awal (studi 5)	Obiltoxaximab	6 Bulan	Sakit kepala, gatal, ruam, infeksi saluran pernafasan atas, memar pada daerah injeksi, batuk	Obiltoxaximab dikaitkan dengan reaksi hipersensitivitas akut, termasuk anafilaksis, tetapi temuan ini keamanan secara keseluruhan konsisten dengan antibodi monoklonal lainnya. Data ini, dikombinasikan dengan data efikasi yang dilaporkan sebelumnya dari percobaan model hewan, mendukung penambahan obiltoxaximab ke armamentarium terapeutik dalam pengobatan antraks inhalasi.

7	Schneider et al., 2021	54	<i>Phase 1, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study</i> pada 54 subyek sehat untuk mengevaluasi Px563L pada 3 tingkat dosis mrPA (10, 50, dan 80 mcg).	Px563L	13 Bulan	Eritema, kelelahan, mialgia, sakit kepala, pireksia / menggigil	Px563L, diberikan sebagai dua dosis IM dengan jarak 28 hari, didapatkan aman dan ditoleransi dengan baik pada subjek dewasa yang sehat pada tingkat dosis 10, 50 dan 80 mcg. Tidak ada efek samping bera menyebabkan penarikan awal dari penelitian, dan hampir semua efek samping berupa reaksi di tempat suntikan derajat 1 (ringan).
8	Nagy et al., 2018	36	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled single dose-escalation study.</i> Tiga puluh enam subjek dewasa yang sehat terdaftar dalam 5 kohort (kohort 1, 4 subjek; kohort 2-5, 8 subjek per kohort) dan diacak pada hari 1 dalam rasio 3: 1 untuk menerima dosis intramuskular baik 4, 8, 12, 16, atau 24 mg / kg obiltoxaximab atau plasebo yang cocok.	Obiltoxaximab	12 bulan	Nyeri pada tempat injeksi, pusing, muntah	Dalam studi saat ini reaksi hipersensitivitas, termasuk anafilaksis, tidak diamati setelah pemberian obiltoxaximab intramuskular pada subjek sehat dengan dosis hingga 24 mg / kg. Penyerapan obiltoxaximab berikut Injeksi intramuskular pada manusia jauh lebih lambat (median Tmax, 6 sampai 9 hari) dibandingkan pemberian intravena

PEMBAHASAN

Bacillus anthracis merupakan bakteri aerobik gram positif, terenkapsulasi, mampu membentuk endospora, berbentuk batang dan memiliki potensi bioterorisme yang signifikan. Spora *B. anthracis* dapat digunakan sebagai senjata biologis dalam bentuk aerosol dan dapat bertahan selama beberapa dekade di tanah. Tergantung pada rute paparan, antraks dapat hadir sebagai penyakit kulit, gastrointestinal, inhalasi, dengan bentuk inhalasi memiliki tingkat kematian 50% bahkan dengan pengobatan yang ideal sekalipun. Mengingat hal ini, pengobatan pasca pajanan secara signifikan mempengaruhi morbiditas dan kematian pada antraks manusia (Hendricks *et al.*, 2014).

Spora *B. anthracis* akan tergerminasi setelah terinhalasi dan mampu menyebabkan bakteremia dan toksinemia. Antigen protektif pada bakteri akan berikatan pada reseptor di sel inang dan memicu proses proteolisis yang akan membentuk multimer yang berikatan kuat pada faktor edema atau factor fatal lainnya. Sebagai akibatnya, toksin edemik dan toksin letal terbentuk, tergantung pada factor mana ia berikatan. Toksin-toksin ini akan bergerak melewati membran sel ke dalam sitosol, di mana mereka akan memberikan efek toksik dan mempengaruhi pertahanan sel inang hingga menimbulkan efek sistemik yang berat (Skoura *et al.*, 2020).

Pemilihan rute pemberian terapi dikatakan mempengaruhi konsentrasi dalam darah. Injeksi intramuskular yang merupakan alternatif dari pemberian oral atau intravena merupakan cara yang umum untuk administrasi obat dan telah digunakan selama beberapa dekade. Namun, walaupun dosis injeksi intramuskular lebih nyaman, tingkat penyerapannya sering lebih lambat dan bioavailabilitasnya kurang dari pemberian oral atau intravena, terutama untuk molekul besar yang larut dalam air seperti antibodi monoklonal yang akan dibersihkan dari area injeksi melalui sistem limfatik (Nagy *et al.*, 2018).

Studi oleh Nagy *et al* pada tahun 2018 menunjukkan sifat farmakokinetik obiltoxaximab setelah pemberian melalui injeksi intramuskular dengan dosis dari 4

hingga 24 mg / kg pada subjek dewasa yang sehat. Setelah injeksi intramuscular pertama, waktu rata-rata untuk mencapai konsentrasi obiltoxaximab maksimal pada serum adalah 6 sampai 9 hari pasca injeksi, dimana hasil ini konsisten dengan tingkat penyerapan antibodi monoklonal lainnya yang diberikan melalui rute intramuskular atau subkutan. Seiring berjalannya waktu, konsentrasi pada serum menurun secara mono atau bieksponensial dengan rata-rata waktu paruh berkisar antara 16 – 23 hari. Waktu paruh terminal ini sebanding dengan waktu paruh terminal pada pemberian obiltoxaximab melalui intravena dengan rata-rata waktu paruh intravena berkisar antara 17 – 23 hari dengan dosis sekitar 1.49 mg/kg keatas. Hal ini menunjukkan bahwa eliminasi obiltoxaximab setelah injeksi intramuscular tidak bergantung pada tingkat absorpsi. Peningkatan eksposur sistemik yang sesuai dengan peningkatan dosis ditemukan pada pemberian intramuskular dari dosis 4 hingga 24 mg / kg (Nagy *et al.*, 2018).

Terapi pasien dewasa dan anak-anak dengan antraks inhalasi menggunakan gabungan obiltoxaximab intravena dengan obat antibakteri yang tepat telah diizinkan di Amerika Serikat. Setelah injeksi intravena, hipersensitivitas dan anafilaksis adalah efek samping yang paling berat. Namun, profilaksis hanya boleh digunakan ketika manfaat untuk mencegah antraks inhalasi melampaui risiko hipersensitivitas dan anafilaksis. Obiltoxaximab intravena juga diizinkan untuk profilaksis ketika tidak tersedia obat alternatif. Obiltoxaximab juga telah terbukti efektif sebagai profilaksis pra dan pasca pajanan pada kasus antraks inhalasi di model hewan ketika diberikan secara intravena atau intramuscular (Yamamoto *et al.*, 2016).

Studi yang dilakukan oleh Skoura *et al* pada tahun 2020 menunjukkan bahwa analisis imunogenisitas primer memenuhi margin non-inferioritas yang telah ditentukan pada populasi perprotokol dan *intention-to-treat*, mengkonfirmasi bahwa AVA yang diberikan bersama dengan raxibacumab tidak secara signifikan mengurangi imunogenisitas AVA. Dalam studi tersebut, konsentrasi dari antibody

anti-protective antigen dalam serum berasal dari inang dan muncul sebagai respon terhadap vaksinasi AVA. Metode imunodepleksi yang telah tervalidasi memastikan bahwa tidak ada residu raxibacumab yang mengganggu pengukuran antibodi ini (Skoura *et al.*, 2020).

Raxibacumab merupakan antibody monoclonal IgG1 λ yang sepenuhnya berasal dari manusia yang berikatan pada komponen antigen protektif dari toksin anthrax dan mencegah antigen protektif berikatan dengan permukaan sel inang, sehingga menghalangi pembentukan dan efek dari toksin edema dan toksin letal (Skoura *et al.*, 2020).

Sejak tahun 2014, rekomendasi terapi anthrax mendukung terapi antitoksin. Antitoksin monoklonal pertama yang terbukti menawarkan pertahanan ekstra terhadap antraks inhalasi melalui mekanisme yang berbeda dari antibiotik atau vaksinasi aktif adalah raxibacumab. Raxibacumab telah terbukti pada model hewan mampu mengurangi morbiditas dan mortalitas antraks inhalasi bila digunakan pada tingkat yang sesuai dan bila di ikuti dengan pemberian terapi lain yang tersedia (Oosterholt and Della Pasqua, 2021).

Dari sudut pandang farmakokinetik, penggunaan model 2 kompartemen dengan *first order elimination* menjadi cara terbaik untuk mendeskripsikan waktu konsentrasi raxibacumab dalam plasma darah. Kovariat yang secara signifikan mempengaruhi klirens, klirens interkompartemen, dan volume distribusi sentral dan perifer hanyalah berat badan. Fitur disposisi Raxibacumab diprediksi mirip dengan individu yang sehat, meskipun kurangnya bukti farmakokinetik pada pasien yang sakit. Berkenaan dengan dampak potensial dari interaksi antar obat, efek ciprofloxacin pada farmakokinetik raxibacumab secara formal dinilai dalam Studi HGS1021-C1064, yang tidak menunjukkan interaksi antara 2 obat tersebut (Oosterholt and Della Pasqua, 2021).

Beberapa jenis terapi profilaksis juga sedang dikembangkan yaitu Px563L dan AV7909. Px563L merupakan kandidat pengembangan vaksin antraks untuk PPE yang terdiri dari furin dan bentuk rPA yang

resisten terhadap protease chymotrypsin (PA SNKE167- Δ FF-315-E308D, atau mrPA) dan adjuvant MPLA yang mengandung liposom (Schneider *et al.*, 2021). Schneider *et al.* menunjukkan bahwa Px563L aman di semua tingkatan dosis dan menghasilkan respon imunogenisitas yang kuat yang berlangsung dari Hari ke-35 (satu minggu setelah injeksi kedua) hingga setidaknya Hari ke-70, sebagaimana ditunjukkan oleh titer TNA NF50. Px563L, kandidat pengembangan vaksin

Studi yang dilakukan oleh Minang *et al.*, pada tahun 2014 menjelaskan mengenai vaksin NuThrax™ (vaksin Anthrax yang diadsorpsi dengan adjuvant CPG 7909) (AV7909) yang sedang dikembangkan (Minang *et al.*, 2014). Studi lain oleh Hopkins *et al.*, juga menjelaskan bahwa vaksin AV7909 diharapkan dapat mencapai kadar TNA serum lebih tinggi, respon imun yang lebih cepat, dan jumlah injeksi yang lebih sedikit dibandingkan dengan vaksin BioThrax yang diharapkan dapat menurunkan efek samping dan ketidakpatuhan injeksi pada pasien. Dalam kedua studi ini tingkat peluruhan antibodi serum untuk kelompok vaksin AV7909 dan vaksin BioThrax didapatkan hamper serupa, dimana hal ini menunjukkan bahwa penambahan CPG 7090 sebagai adjuvant tidak memberikan efek negative terhadap tingkat pembersihan antibodi pada manusia setelah mencapai puncak konsentrasi dalam serum.

KESIMPULAN

Ulasan ini menunjukkan adanya respon imun yang baik pada orang sehat yang diberikan terapi imunologi, ditunjukkan dengan konsentrasi dalam darah yang berlangsung lama, sehingga baik untuk digunakan sebagai profilaksis pasca paparan. Pemberian secara intravena atau intramuskular yang diberikan setidaknya satu bulan dari paparan dapat membantu mencegah antraks pada manusia. Efek samping yang dapat muncul berupa reaksi lokal dan beberapa reaksi sistemik.

REFERENSI

Bernstein, D.I. *et al.* (2014) 'Immunogenicity and safety of four different dosing regimens of anthrax vaccine adsorbed

- for post-exposure prophylaxis for anthrax in adults', *Vaccine*, 32(47), pp. 6284–6293. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.08.076>.
- Blackburn, J.K. *et al.* (2021) 'High Case-Fatality Rate for Human Anthrax, Northern Ghana, 2005–2016', *Emerging Infectious Diseases*, 27(4), pp. 1216–1219. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid2704.204496>.
- Hendricks, K. *et al.* (2022) 'Clinical Features of Patients Hospitalized for All Routes of Anthrax, 1880–2018: A Systematic Review', *Clinical Infectious Diseases*, 75(Supplement_3), pp. S341–S353. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac534>.
- Hendricks, K.A. *et al.* (2014) 'Centers for Disease Control and Prevention Expert Panel Meetings on Prevention and Treatment of Anthrax in Adults', *Emerging Infectious Diseases*, 20(2). Available at: <https://doi.org/10.3201/EID2002.130687>.
- Katharios-Lanwermeyer, S. *et al.* (2016) 'Identifying Meningitis During an Anthrax Mass Casualty Incident: Systematic Review of Systemic Anthrax Since 1880', *Clinical Infectious Diseases*, 62(12), pp. 1537–1545. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw184>.
- Minang, J.T. *et al.* (2014) 'Enhanced early innate and T cell-mediated responses in subjects immunized with Anthrax Vaccine Adsorbed Plus CPG 7909 (AV7909)', *Vaccine*, 32(50), pp. 6847–6854. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.096>.
- Nagy, C.F. *et al.* (2016) 'Pharmacokinetics and Tolerability of Obiltoxaximab: A Report of 5 Healthy Volunteer Studies', *Clinical Therapeutics*, 38(9), pp. 2083–2097.e7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.07.170>.
- Nagy, C.F. *et al.* (2018) 'Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Obiltoxaximab After Intramuscular Administration to Healthy Humans', *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 7(6), pp. 652–660. Available at: <https://doi.org/10.1002/cpdd.410>.
- Oosterholt, S.P. and Della Pasqua, O. (2021) 'Population pharmacokinetics of raxibacumab in healthy adult subjects', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(12), pp. 4718–4725. Available at: <https://doi.org/10.1111/bcp.14894>.
- Ozer, V. *et al.* (2019) 'Gastrointestinal and cutaneous anthrax: Case series', *Turkish Journal of Emergency Medicine*, 19(2), pp. 76–78. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2018.10.002>.
- Pilo, P. and Frey, J. (2018) 'Pathogenicity, population genetics and dissemination of *Bacillus anthracis*', *Infection, Genetics and Evolution*, 64, pp. 115–125. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.06.024>.
- Pondo, T. *et al.* (2014) 'Evaluation of sex, race, body mass index and pre-vaccination serum progesterone levels and post-vaccination serum anti-anthrax protective immunoglobulin G on injection site adverse events following anthrax vaccine adsorbed (AVA) in the CDC AVA human clinical trial', *Vaccine*, 32(28), pp. 3548–3554. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.025>.
- Schneider, J.C. *et al.* (2021) 'Safety and immunogenicity of Px563L, a recombinant anthrax vaccine candidate, in a two-dose regimen for post-exposure prophylaxis in healthy adults', *Vaccine*, 39(42), pp. 6333–6339. Available at:

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.075>.

- Skoura, N. *et al.* (2020) 'Effect of raxibacumab on immunogenicity of Anthrax Vaccine Adsorbed: a phase 4, open-label, parallel-group, randomised non-inferiority study', *The Lancet Infectious Diseases*, 20(8), pp. 983–991. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30069-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30069-4).
- Wright, J.G. *et al.* (2014) 'Effect of reduced dose schedules and intramuscular injection of anthrax vaccine adsorbed on immunological response and safety profile: A randomized trial', *Vaccine*, 32(8), pp. 1019–1028. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.039>.
- Yamamoto, B.J. *et al.* (2016) 'Obiltoxaximab Prevents Disseminated Bacillus anthracis Infection and Improves Survival during Pre- and Postexposure Prophylaxis in Animal Models of Inhalational Anthrax', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 60(10), p. 5796. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-16>.