

## Kajian Pustaka

### TINJAUAN TERKAIT PENGEMBANGAN VAKSIN COVID – 19

Armanto Makmun<sup>1</sup>, Siti Fadhilah Hazhiyah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

Corresponding author e-mail : [armanto.makmun@umi.ac.id](mailto:armanto.makmun@umi.ac.id)

#### Abstrak

Pada tanggal 31 Desember 2019, dilaporkan terdapat 27 kasus pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui di Kota Wuhan, provinsi Hubei di Cina (Sun et al., 2020). Pada 11 Februari 2020, WHO secara resmi menyebut penyakit yang dipicu oleh 2019-nCoV sebagai Penyakit Virus Corona 2019 (COVID-19). Pada 30 Januari 2020, WHO mendeklarasikan wabah COVID-19 di Cina sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (Public Health Emergency of International Concern, PHEIC) ini meandakan COVID-19 sebagai ancaman global dunia. Penelitian ini menggunakan metode review article. Sumber data penelitian ini berasal dari literatur yang diperoleh melalui internet berupa hasil penelitian dari publikasi jurnal Internasional. Vaksin adalah cara yang paling efektif dan ekonomis untuk mencegah penyakit menular. Pengembangan afektif terhadap infeksi SARS-CoV-2 sangat diperlukan. sejauh ini lebih dari 40 perusahaan farmasi dan lembaga akademis di seluruh dunia telah meluncurkan program pengembangan vaksin mereka melawan SARS-CoV-2. Vaksin mRNA memiliki keunggulan dibandingkan vaksin konvensional lainnya, dengan tidak adanya integrasi genom, respon imun yang berkembang, perkembangan yang cepat dibandingkan jenis vaksin lainnya, dan kemampuan memproduksi antigen multimeric. Namun sejauh ini belum ada vaksin mRNA yang masuk ke pasaran, sehingga mungkin diperlukan lebih banyak waktu dalam penetapan standar kualitas dan evaluasi keamanan vaksin.

**Kata Kunci :** Vaksin, COVID-19, SARS-CoV-2

#### Abstract

*On December 31, 2019, there were reported 27 cases of pneumonia with unknown etiology in Wuhan City, Hubei Province in China (Sun et al., 2020). On February 11, 2020, WHO formally referred to the 2019-nCoV triggered disease as Corona Virus Virus 2019 (COVID-19). On January 30, 2020, WHO declared COVID-19 outbreak in China as the Public Health Emergency of International Concern (PHEIC), indicating COVID-19 as a global global threat. This research uses the article review method. The data source of this research comes from the literature obtained through the internet in the form of research results from international journal publications. Vaccines are the most effective and economical way to prevent infectious diseases. Affective development against SARS-CoV-2 infection is needed. so far more than 40 pharmaceutical companies and academic institutions around the world have launched their vaccine development program against SARS-CoV-2. The mRNA vaccine has advantages over other conventional vaccines, with no genome integration, a developing immune response, rapid development compared to other types of vaccines, and the ability to produce multimeric antigens. But so far no mRNA vaccine has entered the market, so it may take more time to set quality standards and evaluate vaccine safety.*

**Keywords:** Vaccine, COVID-19, SARS-CoV-2

#### Pendahuluan

Pada tanggal 31 Desember 2019, dilaporkan terdapat 27 kasus pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui di Kota Wuhan, provinsi Hubei di Cina.<sup>1</sup> Pasien-pasien ini terutama mengalami gejala klinis batuk kering, dispnea, demam, infeksi paru bilateral

pada gambaran foto thorax x-ray, dan semua kasus terkait dengan Pasar Makanan Laut yang terdapat di Huanan, kota Wuhan, yang menjual berbagai spesies hewan hidup termasuk unggas, kelelawar, marmut, dan ular.<sup>2</sup>

Pada 11 Februari 2020, WHO secara resmi menyebut penyakit yang dipicu oleh 2019-nCoV sebagai Penyakit Virus Corona 2019 (COVID-19). Penyebaran Covid-19 kemudian terus berlangsung dengan cepat hingga banyak negara terjangkit Covid-19, sampai pada 30 Januari 2020, WHO mendeklarasikan wabah COVID-19 di Cina sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (*Public Health Emergency of International Concern*, **PHEIC**) ini meandakan COVID-19 sebagai ancaman global dunia.<sup>3</sup>

*The emergency committee* telah menyatakan bahwa penyebaran COVID-19 dapat dihentikan jika dilakukan proteksi, deteksi dini, isolasi, dan perawatan yang cepat agar tercipta implementasi sistem yang kuat untuk menghentikan penyebaran COVID-19.<sup>1</sup> Mengingat hal ini, sebagai upaya proteksi terhadap COVID-19, berbagai negara dari seluruh dunia telah berkomitmen bersama dengan melibatkan pemerintah, perusahaan bioteknologi, ilmuwan, dan akademisi untuk dapat menciptakan vaksin Covid-19. Sejauh ini telah banyak kandidat vaksin yang diluncurkan untuk melawan virus SARS-CoV-2, penyebab Covid-19.<sup>4</sup>

Dengan demikian, semua pemahaman yang lebih baik mengenai SARS-CoV-2 sangatlah penting untuk mengeksplorasi terciptanya vaksin yang efektif. Berbagai program terkait vaksin Covid-19 masih dalam tahap pengembangan. Dalam ulasan ini, merangkum pengembangan terkini terkait

vaksin SARS-CoV-2 sebagai bentuk pencegahan terhadap COVID-19.

## Metode

Penelitian ini menggunakan metode *review article*. Sumber data penelitian ini berasal dari literatur yang diperoleh melalui internet berupa hasil penelitian dari publikasi jurnal Internasional. Dalam hal kepustakaan seluruhnya menggunakan literatur internasional. Kriteria inklusi adalah variable-variable yang di teliti oleh peneliti. Memanfaatkan situs Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC, USA), laporan WHO, dan tinjauan komprehensif literatur dari PubMed, untuk memperoleh informasi terkait pengembangan vaksin COVID-19 tanpa mengaitkan semua informasi terkini terkait epidemiologi, tanda dan gejala klinis, pengobatan dan diagnosis, metode transmisi, metode perlindungan, pencegahan, dan faktor risiko serta respon global terhadap COVID -19. Kriteria inklusi adalah variable-variabel yang diteliti oleh peneliti.

## Hasil

Pada review jurnal yang membahas mengenai pengembangan terkini terkait vaksin untuk covid-19 maka terdapat 4 jurnal yang mencakup keseluruhan variabel dalam penelitian ini. Variable pada penelitian ini meliputi: spike s protein, animal model, uji klinis manusia pada vaksin covid-19, masalah keamanan, Vaksin DNA, vaksin mRNA, vaksin mati dan dilemahkan, subunit vaksin, vaksin vector hidup dan vaksin peptide sintesis. Pada fokus

artikel ini, diketahui bahwa COVID-19 ini disebabkan oleh 2019-Coronavirus. Dari

variabel-variabel dibawah, semuanya berperan dalam perkembangan Vaksin Covid-19

	Spike Protein	S Model	Animal Model	Human Trial For Covid-19 Vaccine	Safety Concerns	Yaksin DNA	Yaksin mRNA	Yaksin mati dan dilesmahkan	Subunit Yaksin	Live Vaccine	Vector	Yaksin Sintesis	Peptida
Ahn <i>et al.</i> , 2020	√		√			√	√						
Ahmed, Quadeer and McKay, 2020)	√		√	√	√	√	√	√	√	√		√	
Bhattacharya <i>et al.</i> , 2020						√	√	√	√	√		√	
Chen <i>et al.</i> , 2020	√					√	√						
Heymann and Shindo, 2020	√		√	√	√								
Jernigan, 2020	√		√	√	√			√	√				
Li <i>et al.</i> , 2020						√	√	√	√	√		√	
Nicole Lurie, M.D, 2020	√		√	√	√					√			
Prompetchara, Ketloy and Palaga, 2020	√		√	√	√								
Peeri <i>et al.</i> , 2020	√				√		√						
Park <i>et al.</i> , 2020			√	√	√								
Robson, 2020	√				√								√
Sun <i>et al.</i> , 2020						√	√	√	√	√		√	
Sohrabi <i>et al.</i> , 2020			√	√	√				√				
Shang <i>et al.</i> , 2020	√		√	√	√	√	√	√	√	√		√	
Tian <i>et al.</i> , 2020	√				√	√	√						
Yan <i>et al.</i> , 2020	√		√	√	√								
Zu <i>et al.</i> , 2020	√					√	√	√	√	√		√	
Zhang and Liu, 2020	√		√	√	√	√	√	√	√	√		√	
Zhang <i>et al.</i> , 2020	√		√	√	√	√	√	√	√	√		√	

## Pembahasan

Tahapan dalam pembuatan sebuah vaksin memang melalui beberapa tahap sampai vaksin tersebut dapat diproduksi dan diterima secara global, begitupun dengan pengembangan vaksin COVID-19. Vaksin sebagai cara yang paling efektif dan ekonomis untuk mencegah penyakit menular membuat pengembangan dari vaksin untuk memerangi infeksi SARS-CoV-2 sangat diperlukan. sejauh ini lebih dari 40 perusahaan farmasi dan lembaga akademis di seluruh dunia telah meluncurkan program pengembangan vaksin mereka melawan SARS-CoV-2.<sup>5</sup>

Selama dua dekade terakhir, tiga coronavirus yang didapatkan pada manusia (SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2) muncul di seluruh dunia, menyebabkan ancaman besar terhadap kesehatan global. Namun, masih belum ada vaksin yang disetujui untuk virus corona manusia. Kelompok-kelompok penelitian di seluruh dunia mempercepat pengembangan vaksin COVID-19 menggunakan berbagai pendekatan.<sup>5</sup>

Mekanisme pengenalan yang tepat antara protein permukaan virus dan reseptor inang penting untuk memahami bagaimana penularan lintas spesies dan tropis inang serta untuk pembentukan model hewan untuk pengembangan vaksin. Protein coronavirus spike (S) adalah target penting untuk pengembangan vaksin karena memediasi mekanisme infeksi melalui pengikatan reseptor sel inang.<sup>6</sup>

## 1. Vaksin mati dan Vaksin yang dilemahkan

Vaksin sel utuh yang dimatikan atau vaksin hidup yang dilemahkan menghadirkan beberapa komponen antigenik ke inang dan dengan demikian dapat berpotensi menyebabkan beragam efek imunologis terhadap patogen.<sup>7</sup> Mereka adalah vaksin tradisional dengan teknologi yang telah dipersiapkan secara matang persiapan, dan dapat menjadi vaksin SARS-CoV-2 pertama yang dimasukkan ke dalam aplikasi klinis.<sup>6</sup>

Saat ini, beberapa lembaga penelitian telah memulai penelitian ini. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit Tiongkok, Institut Virologi Wuhan, Akademi Ilmu Pengetahuan Cina, Universitas Zhejiang, dan beberapa lembaga lainnya telah berhasil mengisolasi strain virus SARS-CoV-2 dan memulai pengembangan vaksin yang relevan.<sup>8</sup>

## 2. Subunit Vaksin

Vaksin subunit mencakup satu atau lebih antigen dengan imunogenisitas kuat yang mampu menstimulasi sistem imun inang secara efisien. Secara umum, jenis vaksin ini lebih aman dan lebih mudah untuk diproduksi, tetapi seringkali membutuhkan penambahan bahan pembantu untuk memperoleh respon imun protektif yang kuat.<sup>9</sup> Sejauh ini, beberapa lembaga telah memprakarsai program vaksin subunit SARS-CoV-2, dan hampir semuanya menggunakan protein S sebagai antigen. Sebagai contoh, Universitas Queensland sedang mengembangkan vaksin subunit

berdasarkan pada teknologi “penjepit molekuler”.<sup>10</sup>

### 3. Vaksin mRNA

Vaksin mRNA adalah teknologi yang berkembang pesat untuk mengobati penyakit menular dan kanker. Vaksin berbasis mRNA mengandung mRNA yang mengkode antigen, yang diterjemahkan di mesin seluler inang dengan vaksinasi. Vaksin mRNA memiliki keunggulan dibandingkan vaksin konvensional, dengan tidak adanya integrasi genom, respon imun yang meningkat, perkembangan yang cepat, dan produksi antigen multimeric.<sup>11</sup>

Moderna, Inc. telah memulai uji klinis fase I untuk mRNA-1273, vaksin mRNA, yang mengkode protein viral spike (S) dari SARS-CoV-2. Ini dirancang bekerja sama dengan Institut Nasional Alergi dan Penyakit Menular (NIAID).<sup>12</sup> Berbeda dengan vaksin konvensional yang diproduksi dalam sistem kultur sel, vaksin mRNA dirancang dalam silico, yang memungkinkan pengembangan dan evaluasi efikasi vaksin yang cepat. Moderna Inc. sedang mempersiapkan studi fase I dengan dukungan keuangan dari CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations).<sup>6</sup>

### 4. Vaksin DNA

Vaksin DNA biasanya terdiri dari molekul DNA plasmid yang mengkodekan satu atau lebih antigen. Mereka lebih unggul dari vaksin mRNA dalam formulasi yang diperlukan untuk stabilitas dan efisiensi pengiriman, namun mereka harus memasukkan nukleus yang dapat

membawa risiko integrasi vektor dan mutasi pada genom inang.<sup>13</sup>

Sejauh ini, dua vaksin DNA SARS-CoV-2 sedang dalam pengembangan. Inovio Pharmaceuticals mengembangkan kandidat vaksin DNA yang disebut INO-4800, yang dalam studi praklinis dan akan segera memasuki uji klinis fase I. Anak Perusahaan Ilmu DNA Terapan, LineaRx, dan Takis Biotech berkolaborasi untuk pengembangan kandidat vaksin DNA linier terhadap SARS-CoV-2, yang sekarang dalam studi praklinis.<sup>5</sup>

### 5. Vaksin Live Vector

Vaksin vektor langsung adalah virus hidup (vektor) yang mengekspresikan antigen heterolog. Mereka dikarakterisasi dengan menggabungkan imunogenisitas yang kuat dari vaksin yang dilemahkan hidup dan keamanan vaksin subunit, dan secara luas digunakan untuk menginduksi imunitas seluler in vivo. Penelitian vaksin SARS-CoV-2 terkait telah dilakukan oleh lembaga-lembaga berikut.

Greffex Inc. yang berbasis di Houston telah menyelesaikan konstruksi vaksin vektor adenovirus SARS-CoV-2 dengan Greffex Vector Platform dan seharusnya sekarang dipindahkan ke pengujian hewan. Tonix Pharmaceuticals mengumumkan penelitian untuk mengembangkan vaksin SARS-CoV-2 yang potensial berdasarkan Horsepox Virus (TNX-1800). Johnson & Johnson telah mengadopsi platform vektor adenoviral AdVac® untuk pengembangan vaksin.<sup>10</sup>

### 6. Vaksin Peptida Sintetis atau Epitop

<http://ojs3.unpatti.ac.id/index.php/moluccamed>

Vaksin ini hanya mengandung fragmen antigen utuh tertentu dan biasanya dibuat dengan teknik sintesis kimia. Mereka lebih mudah dalam persiapan dan kontrol kualitas. Namun, berat molekul rendah dan kompleksitas struktural dari vaksin ini biasanya menghasilkan imunogenisitas yang rendah, sehingga modifikasi struktural, sistem pengiriman, dan bahan pembantu juga diperlukan dalam formulasi.<sup>14</sup>

Generex Biotechnology mengumumkan bahwa mereka bekerja dengan kelompok pihak ketiga untuk menghasilkan vaksin peptida terhadap virus pandemi menggunakan teknologi IG-Key NuGenerex Immuno-Oncology yang dipatenkan yang menggunakan peptida sintesis dalam meniru daerah protein esensial dari virus yang secara kimia terkait dengan 4- asam amino li-Key untuk memastikan aktivasi sistem kekebalan tubuh yang kuat.<sup>6</sup>

**Tabel 1. Beberapa Perusahaan Bioteknologi Terkait Vaksin Covid-19**

Perusahaan	Tahap	Jenis Vaksin
BioNTech Inc dan Pfizeer Inc (Amerika Serikat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Praklinis √</li> <li>• Uji Klinis ( April 2020)</li> </ul>	Vaksin mRNA
LineaRx, dan Takis Biotech (Roma, Italy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Praklinis √</li> <li>• Uji Klinis ( April 2020)</li> </ul>	Vaksin DNA
Inovio Inc (Amerika Serikat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Praklinis √</li> </ul>	Vaksin DNA
Johnson & Johnson (Amerika Serikat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Praklinis√</li> <li>• UjiKlinis (September 2020)</li> </ul>	Subunit Vaksin Vaksin Vektor Hidup
Moderna Inc (Amerika Serikat)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Klinis Fase 1 (15 Maret 2020) √</li> <li>• Uji Klinis Fase 2 ?</li> </ul>	Vaksin mRNA
Novavax (Swedia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Praklinis √</li> <li>• Uji Klinis (Juni 2020)</li> </ul>	Vaksin Subunit
CanSino Biologic (Tiongkok)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uji Klinis Fase 1 √</li> </ul>	Vaksin mRNA

### Kesimpulan

Sejauh ini mRNA vaksin adalah jenis vaksin yang paling banyak digunakan dalam program pengembangan vaksin Covid-19. Moderna Inc adalah perusahaan bioteknologi yang berbasis di Cambridge, Massachusetts yang merupakan salah satu perusahaan bioteknologi yang juga berfokus pada mRNA dari virus SARAS CoV-2. Moderna Inc telah

mengembangkan vaksin mRNA untuk Covid-19 yang disebut mRNA-1273. Hingga saat ini kandidat vaksin dari Moderna Inc adalah kandidat vaksin yang pertama mencapai tahapan uji klinis dibandingkan program vaksin lainnya.

Vaksin dari Moderna Inc telah menyelesaikan Fase 1 dari Uji Klinis terhadap manusia pada 15 maret 2020 dan

fase ke-2 masih dalam persiapan, untuk hasil pada Fase 1 belum dirilis karena uji klinis masih berlangsung sampai akhir April pada 20-25 sukarelawan yang sehat.<sup>4</sup>

Meskipun demikian, perlu diketahui bahwa kerja sama berbagai institusi, akademisi, pemerintah, dan perusahaan diberbagai dunia diharapkan mampu menciptakan vaksin Covid-

19, mengingat semua keterlibatan inilah yang kemudian mampu mengidentifikasi SARS-CoV-2 dalam waktu tidak lebih dari 3 bulan. Hal ini pun yang menjadi harapan bagi dunia untuk menciptakan vaksin virus SARS-CoV-2, sehingga pandemi dari COVID-19 dapat segera berakhir.

### Referensi

1. Sun, P. *et al.* (2020) 'Understanding of COVID-19 based on current evidence', *Journal of Medical Virology*, pp. 0–1. doi: 10.1002/jmv.25722.
2. Peeri, N. C. *et al.* (2020) 'The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?', *International Journal of Epidemiology*, pp. 1–10. doi: 10.1093/ije/dyaa033.
3. Sohrabi, C. *et al.* (2020) 'World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)', *International Journal of Surgery*. Elsevier, 76(February), pp. 71–76. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034
4. Prompetchara, E., Ketloy, C. and Palaga, T. (2020) 'Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic', *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 38(1), pp. 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772
5. Shang, W. *et al.* (2020) 'The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines', *npj Vaccines*. Springer US, 5(1), pp. 2–4. doi: 10.1038/s41541-020-0170-0
6. Ahn, D.-G. *et al.* (2020) 'Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).', *Journal of microbiology and biotechnology*, 30(3), pp. 313–324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011.
7. Bhattacharya, M. *et al.* (2020) 'Development of epitope-based peptide vaccine against novel coronavirus 2019 (SARS-COV-2): Immunoinformatics approach', *Journal of Medical Virology*, 2019, pp. 0–2. doi: 10.1002/jmv.25736
8. Zhang, J. *et al.* (2020) 'Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2', *Vaccines 2020*, Vol. 8, Page 153, 8(2), p. 153. doi: 10.3390/VACCINES8020153
9. Chen, W. H. *et al.* (2020) 'The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview', *Current Tropical Medicine Reports*. Current Tropical Medicine Reports, pp. 1–4. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6
10. Zhang, L. and Liu, Y. (2020) 'Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review', *Journal of Medical Virology*, 92(5), pp. 479–490. doi: 10.1002/jmv.25707
11. Nicole Lurie, M.D, et all (2020) 'New engla nd journal', *Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed*, 1, pp. 1–5
12. Park, T. *et al.* (2020) 'Spike protein binding prediction with neutralizing antibodies of SARS-CoV-2', *bioRxiv*, p. 2020.02.22.951178. doi: 10.1101/2020.02.22.951178
13. Robson, B. (2020) 'Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus', *Computers in Biology and Medicine*. Elsevier Ltd, 119, p. 103670. doi: 10.1016/j.combiomed.2020.103670.
14. Tian, X. *et al.* (2020) 'Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody', *Emerging*

- Microbes and Infections*, 9(1), pp. 382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
15. Ahmed, S. F., Quadeer, A. A. and McKay, M. R. (2020) 'Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies', *Viruses*, 12(3). doi: 10.3390/v12030254.
  16. Heymann, D. L. and Shindo, N. (2020) 'COVID-19: what is next for public health?', *The Lancet*, 395(10224), pp. 542–545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
  17. Jernigan, D. B. (2020) 'Update: Public Health Response to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak - United States, February 24, 2020', *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(8), pp. 216–219. doi: 10.15585/mmwr.mm6908e1.
  18. Li, H. *et al.* (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective', *International Journal of Antimicrobial Agents*. Elsevier B.V., 2019(xxxx), p. 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951.
  19. Sahin, U. *et al.* (2017) 'Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer', *Nature*. Nature Publishing Group, 547(7662), pp. 222–226. doi: 10.1038/nature23003.
  20. Yan, Y. *et al.* (2020) 'The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment.', *International journal of environmental research and public health*, 17(7). doi: 10.3390/ijerph17072323.
  21. Zu, Z. Y. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China', *Radiology*, 2019, p. 200490. doi: 10.1148/radiol.2020200490.