

Analisis Efikasi dan Efektivitas Vaksin COVID-19 terhadap Varian SARS-CoV-2: Sebuah Tinjauan Literatur

Willi Fragcana Putra

Rumah Sakit Umum Bintuni, Papua Barat, Indonesia

Alamat Korespondensi: wfputra@gmail.com

Abstrak

Varian of Concern dari SARS-CoV-2 memiliki karakteristik penyebaran yang lebih tinggi, meningkatkan keparahan penyakit dan berpotensi menurunkan efikasi dan efektivitas vaksin jika dibandingkan dengan varian *wild*. WHO melaporkan varian COVID-19 yang menjadi perhatian adalah *Alpha* (B.1.1.7), *Beta* (B.1.351), *Gamma* (P.1) dan *Delta* (B.1.617.2). Review ini bertujuan sebagai sumber data untuk efikasi dan efektivitas vaksin yang disetujui di Indonesia, yaitu Moderna (mRNA-1273), Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Oxford/AstraZeneca (AZD1222), Sinopharm Beijing (BBIBP-CorV *Vero Cells*) dan Sinovac (*CoronaVac*) terhadap infeksi varian SARS-CoV-2 tanpa gejala dan dengan gejala yang diikuti tingkat keparahan akibat infeksi (rawat inap atau kematian). Tujuan penulisan tinjauan literatur ini adalah untuk menganalisis efikasi dan efektivitas vaksin COVID-19 terhadap varian SARS-CoV-2. Review ini penting sebagai sumber data pendukung mengenai efikasi dan efektivitas vaksin yang disetujui di Indonesia berdasarkan uji coba fase yang dilakukan secara global. Hasilnya menunjukkan *Varian of Concern* dari SARS-CoV-2 memiliki kemampuan mengurangi netralisasi antibodi secara *in vitro*. Namun, belum ada laporan terkait dampak signifikan varian SARS-CoV-2 terhadap efikasi dan efektivitas vaksin yang menunjukkan bahwa mutasi virus secara dominan meningkatkan laju penularan, tetapi tidak selalu menurunkan proteksi respons imun.

Kata Kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, vaksin, *variants of concerns*

Analysis the Efficacy and Effectivity of COVID-19 Vaccines to the SARS-CoV-2 Variants: A Literature Review

Abstract

SARS-CoV-2 variants of concern (VOC) have characteristics of higher transferability and potentially increases disease severity and decreases vaccine efficacy and effectiveness. Based on WHO reports, COVID-19 variants of concern are Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) and Delta (B.1.617.2). This review aims to estimate the efficacy and effectiveness of approved vaccine in Indonesia - i.e. Moderna (mRNA-1273), Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Oxford/AstraZeneca (AZD1222), Sinopharm Beijing (BBIBP-CorV Vero Cells) and Sinovac (CoronaVac). Their impacts were evaluated against asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections and severe outcomes from the infection (COVID-19 hospitalization or death) caused by COVID-19 VOC. This study using literature review method that analyze the efficacy and effectiveness of COVID-19 vaccines to the SARS-CoV-2 variants. This review is important as supporting resources regarding the efficacy and effectiveness of the vaccines approved in Indonesia based on the phase trials that were performed globally. The results showed variants of concerns were able to reduce neutralization in vitro. However, there has been no significant reported impact on vaccine efficacy and effectiveness, which suggests that the viral mutations may predominantly increase the ability to transmit, but not necessarily escape the immune response.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines, *variants of concerns*

How to Cite :

Putra, W. F. Analisis Efikasi dan Efektivitas Vaksin COVID-19 terhadap Varian SARS-CoV-2: Sebuah Tinjauan Literatur. J Kdokt Meditek. 28(1), 107–119. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2243/version/2221> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i1.2243>

Pendahuluan

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit yang terjadi akibat infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome–Corona Virus-2* (SARS-CoV-2).¹ *Corona Virus Disease-19* memiliki variasi dalam gejala dan tingkat keparahan yang meliputi infeksi tanpa gejala, pasien bergejala sedang hingga bergejala berat yang diikuti dengan pneumonia dan kegagalan organ tubuh.²

Sejak akhir tahun 2020 dilaporkan peningkatan penularan varian baru SARS-CoV-2 yang pertama kali ditemukan di Inggris Raya (*Alpha*), kemudian diikuti varian yang ditemukan di Afrika Selatan (*Beta*), Brasil (*Gamma*) dan India (*Delta*). Varian tersebut menunjukkan peningkatan transferabilitas dan jumlah reproduksi yang lebih tinggi.³ Menurut Kementerian Kesehatan RI (2021), varian baru virus SARS-CoV-2 yang telah menyebar di Indonesia adalah *Alpha* (B.1.1.7), *Beta* (B.1.351) dan *Delta* (B.1.617.2).⁴

Indonesia mendeteksi 56.767 kasus baru pada Juli 2021. Namun, jumlah pasien positif meningkat menjadi 26%, yang menunjukkan sejumlah besar kasus yang terlewatkan. Survei serologi oleh Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit di Indonesia yang dilakukan pada Maret 2021 melaporkan telah ditemukan antibodi Covid-19 pada 44,5% penduduk Jakarta, yang menunjukkan bahwa 4,7 juta dari total 10,6 juta penduduk Jakarta telah terpapar varian SARS-CoV-2.⁵

Salah satu cara pencegahan dan pengendalian pandemi Covid-19 adalah melalui vaksinasi yang dikombinasikan dengan intervensi nonfarmasi, seperti memakai masker, mencuci tangan dengan sabun atau menggunakan *hand sanitizer* dan menghindari keramaian. Saat ini, dari 322 kandidat vaksin yang telah diajukan per Juli 2021, 99 vaksin sedang dalam uji klinis, 25 vaksin telah mencapai studi efikasi fase III, dan 18 vaksin telah mendapat persetujuan untuk dipergunakan.⁶

Berdasarkan data yang diambil dari *Covid-19 Vaccine Tracker*,⁷ pemerintah telah menyetujui lima vaksin untuk digunakan di Indonesia, yaitu Moderna (mRNA-1273), Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Oxford/ AstraZeneca (AZD1222), Sinopharm Beijing (BBIBP-CorV *Vero Cells*) dan Sinovac (*CoronaVac*). Selain itu, dua vaksin sedang dalam uji klinis, yaitu *West China Hospital Recombinant* (Sf9 Cell) dan *Aivita Biomedical Inc* (AV-COVID-19).

Rintangan yang dihadapi dalam mengendalikan pandemi adalah penyaluran vaksin untuk seluruh masyarakat dan kemampuan virus

SARS-CoV-2 untuk bermutasi dan menciptakan varian baru dengan tingkat penularan yang lebih tinggi. Hal ini berpotensi mempengaruhi efikasi dan efektivitas vaksin yang telah dikembangkan saat ini. Review ini akan membahas perkembangan vaksin Covid-19, khususnya vaksin yang disetujui untuk digunakan di Indonesia yang berkaitan dengan studi efikasi dan efektivitas terhadap varian baru dari SARS-CoV-2. Kajian ini penting untuk dilakukan sebagai sumber data pendukung mengenai efikasi dan efektivitas vaksin yang disetujui di Indonesia berdasarkan uji coba fase yang dilakukan secara global.

Varian of Concern dari Virus SARS-CoV-2

World Health Organization (WHO) saat ini telah membuat daftar *varian of concern* dari virus SARS-CoV-2 yang telah menyebar secara global, sebagai berikut:

B.1.1.7 (*Alpha*)

Pada Desember 2020, otoritas Inggris melaporkan varian *Alpha* SARS-CoV-2 yang pertama kali terdeteksi di Inggris pada September 2020.⁸ Penyebaran varian ini lebih cepat dibandingkan *wild variant* yang ada sebelumnya, dan memiliki angka reproduksi yang lebih tinggi.⁸⁻¹⁰ Data menunjukkan bahwa varian ini dikaitkan dengan peningkatan kasus kematian pada semua kelompok umur.¹¹⁻¹⁴ Pemodelan epidemiologi dan filodinamik menunjukkan peningkatan 1,5 kali lipat dalam jumlah reproduksi varian B.1.1.7, dan pelacakan kontak pasien Covid-19 oleh Kementerian Kesehatan Inggris menunjukkan jumlah kontak infeksi yang lebih tinggi.¹⁵⁻¹⁸ Hal ini mengindikasikan varian *Alpha* (B.1.1.7) dapat menyebar dengan cepat dengan karakteristik viral load yang lebih tinggi yang terjadi pada beberapa kasus, tetapi tidak semua pasien varian *Alpha*.¹⁹⁻²²

Berdasarkan penelitian, *spike* protein adalah target penting pada mekanisme kerja antibodi netralisasi. Oleh karena itu, polimorfisme pada protein ini dapat memengaruhi efektivitas respon vaksin. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa vaksin mRNA efektif terhadap varian *Alpha* (B.1.1.7),²³⁻²⁵ dan tidak berbeda secara signifikan dengan hasil studi observasional skala besar tentang efektivitas vaksin.^{26,27} Penelitian hingga saat ini menunjukkan tidak adanya indikasi secara substansial terkait varian *Alpha* terhadap penurunan efektivitas vaksin.²⁸

Namun, varian B.1.1.7 dengan mutasi pada E484K adalah bentuk khusus dari varian *Alpha*

yang terdeteksi beberapa kali di Inggris. Varian ini menunjukkan mutasi pada protein S (E848K), yang juga terjadi pada varian B.1.351 (*Beta*) dan B.1.1.28 (*Gamma*). Mutasi ini membuat virus kurang sensitif terhadap antibodi netralisir yang sudah terbentuk.²⁹

B.1.351 (*Beta*)

Pada bulan Desember 2020, terdapat peningkatan kemunculan varian SARS-CoV-2 di Afrika Selatan yang dinamakan oleh WHO sebagai B.1.351 (*Beta*), dengan karakter memiliki mutasi non-sinonim pada protein S (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V), termasuk tiga pertukaran asam amino di area RBD (K417N, E484K dan N501Y)³⁰. Namun belum terdapat data yang menjelaskan penyebab penyebaran virus B.1.351 di Afrika Selatan, apakah disebabkan perubahan sifat patogen atau ada penyebab lain. Peningkatan penyebaran juga ditemukan pada varian *Beta*.³⁰ Data *in vitro* yang diterbitkan menunjukkan peningkatan afinitas reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) ketika kombinasi polimorfisme E484K dan N501Y terjadi.³¹ Penelitian menunjukkan polimorfisme K417N dan E484K mengurangi sensitivitas virus terhadap antibodi netralisir. Hal ini mengindikasikan bahwa setelah infeksi dengan varian asli atau setelah menerima vaksinasi, dapat terjadi penurunan respon imun terhadap varian *Beta* (B.1.351).³²⁻³⁵ Selain itu, aktivitas netralisasi oleh plasma konvalesen atau plasma yang bersumber dari orang yang menerima vaksin akan berkurang dibandingkan dengan varian asli.^{24,36,37} Penelitian lain juga menyebutkan terdapat potensi seseorang yang telah terinfeksi *wild varian* SARS-CoV-2 untuk kembali terinfeksi dengan varian *Beta* (B.1.351).³⁸ Studi klinis fase III juga menunjukkan terdapat penurunan efektivitas vaksin terhadap infeksi yang disebabkan oleh varian *Beta*.³⁹ Penurunan efektivitas vaksin tidak signifikan pada beberapa kelompok vaksin,²⁶ dan untuk mengatasi hal tersebut, adaptasi vaksin telah dilakukan oleh para pengembang vaksin.⁴⁰

P.1 (*Gamma*)

Varian P.1 (*Gamma*) ditemukan pertama kali pada turis dari negara bagian Amazona, Brasil. Varian SARS-CoV-2 tersebut merupakan turunan dari varian B.1.1.28 yang kemudian dinamakan oleh WHO sebagai P.1 (*Gamma*). Saat ini, varian *Gamma* telah menyebar ke seluruh Brasil. Varian ini memiliki sejumlah polimorfisme S-protein, yaitu L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I,

V1176F; dan pada area RBD, yaitu: K417, E484, N501 dari varian *Beta* (B.1.351). Peningkatan penyebaran, penurunan efektivitas antibodi netralisasi dan peningkatan virulensi juga ditemukan pada varian *Beta*.^{41,42}

B.1.617.2 (*Delta*)

Pada Mei 2021, WHO menyatakan SARS-CoV-2 varian B.1.617.2 (*Delta*) yang ditemukan pertama kali di India sebagai *varian of concern*. Terdapat indikasi yang nyata dari peningkatan penyebaran dari varian tersebut. Varian B.1.617.2 (*Delta*) menunjukkan peningkatan jumlah kasus jika dibandingkan dengan varian *Alpha* (B.1.1.7) yang awalnya ditemukan di Inggris. Selain itu, data pelacakan kontak menunjukkan bahwa jumlah individu yang terinfeksi varian *Delta* (B.1.617.2) lebih tinggi, yaitu 12,5% dibandingkan jumlah individu yang terinfeksi varian *Alpha* (B.1.1.7) dengan nilai 8,1%.⁴⁹ Berdasarkan tingkat penyebaran varian *Delta* dibandingkan dengan varian *Alpha*, dan perbandingan varian *Alpha* terhadap varian asli, diperkirakan terdapat peningkatan jumlah dasar reproduksi (R0) sebesar 6 hingga 7 kali untuk varian *Delta*.⁴³ Sedangkan perbandingan antara sifat infeksius varian *Delta* (B.1.617.2) terhadap varian *Alpha* (B.1.1.7) ditemukan jumlah pasien rawat inap, perawatan intensif dan kematian yang lebih tinggi, sehingga dapat disimpulkan kemampuan virulensi pada varian *Delta* lebih besar jika dibandingkan varian *Alpha*.⁴⁴⁻⁴⁶

Pada *spike* protein, varian *Delta* (B.1.617.2) menunjukkan polimorfisme sebagai berikut: T19R, delesi gen 157-158, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.⁴⁷ Untuk pertukaran asam amino L452R yang terisolasi, ditunjukkan secara *in vitro* bahwa partikel virus yang bermutasi memiliki afinitas reseptor ACE2 yang lebih tinggi yang meningkatkan kemampuan infeksi.⁴⁸ Data laboratorium juga menunjukkan bahwa mutasi tersebut membawa perubahan sifat antigen yang dimunculkan.^{48,49} Pertukaran P681R dikaitkan secara *in vitro* dengan peningkatan pembelahan protein S pada interface S1/S2, yang dapat meningkatkan kemampuan penyebaran virus.⁵⁰

Percobaan laboratorium melaporkan penurunan antibodi netralisasi yang ditunjukkan oleh serum konvalesen.^{51,52} Sedangkan dalam penelitian yang dilakukan Liu (2021)⁵¹ menunjukkan kerugian yang disebabkan varian *Delta* tidak signifikan jika dibandingkan pada varian *Beta*. Planas (2021)⁵² melaporkan data pasien setelah satu tahun sembuh, pada hampir 50% kasus, tidak ditemukan aktivitas antibodi

netralisasi terhadap varian *Beta* dan *Delta*. Penelitian lain melaporkan penurunan kemampuan netralisasi serum vaksin, terutama pada pemberian dosis vaksin yang hanya satu kali.^{51,52}

Studi observasional awal tentang efikasi vaksin menunjukkan bahwa efek perlindungan klinis dari vaksinasi setelah pemberian hanya satu dosis vaksin akan berkurang secara signifikan pada varian *Delta*.^{53,54} Menurut Lopez-Bernal (2021), efek perlindungan terhadap gejala infeksi varian *Delta* (B.1.617.2) setelah satu kali dosis vaksinasi menggunakan vaksin mRNA atau vektor adalah 36%, yang menunjukkan efikasi dan efektivitas di bawah efek perlindungan terhadap infeksi varian *Alpha* (B.1.1.7) dengan gejala, yaitu 48%. Namun setelah vaksinasi lengkap, efek perlindungan vaksin mRNA ditemukan menjadi 88%, sedangkan efek perlindungan terhadap infeksi varian *Alpha* dengan gejala sebesar 94%, dengan menggunakan jenis vaksin yang sama. Efek perlindungan dari vaksin vektor yang digunakan di Inggris terhadap infeksi varian *Delta* bergejala adalah 67%, sedangkan pada infeksi varian *Alpha* dengan gejala sebesar 75%.^{53, 66}

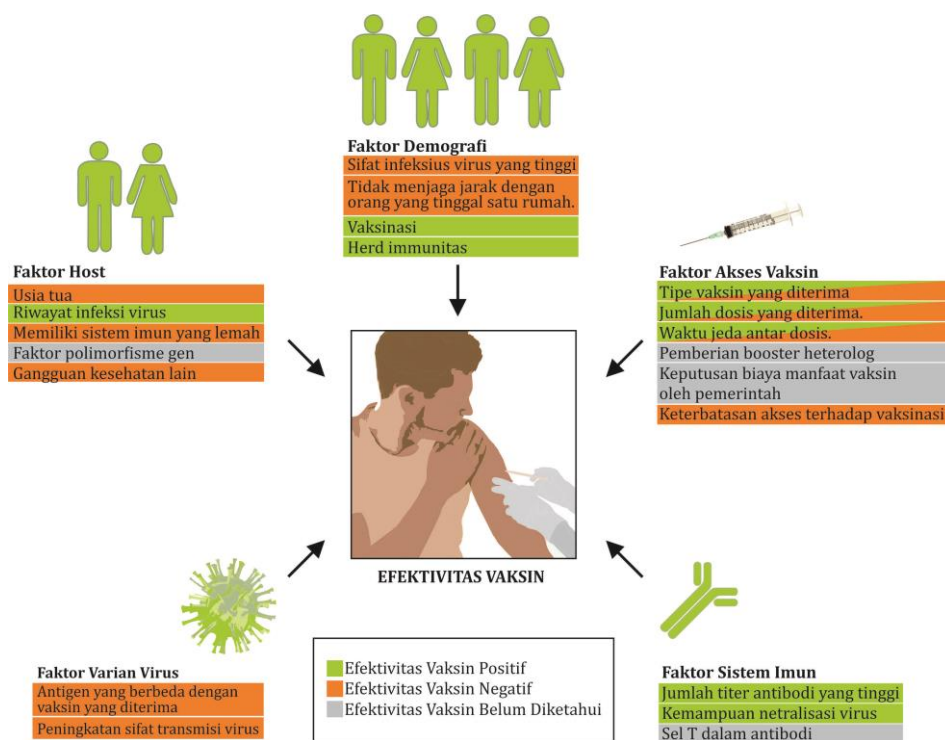
Efikasi Vaksin Covid-19

Data dari uji coba efikasi vaksin fase III dilaporkan pada akhir 2020, yang mengarah pada persetujuan dan distribusi vaksin. Rangkuman

efikasi vaksin dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa masing-masing vaksin yang disetujui di Indonesia telah disetujui untuk didistribusikan ke masyarakat.

Efikasi vaksin Covid-19 yang ditunjukkan pada Tabel 1 dan Tabel 2 dihitung dari uji klinis berdasarkan titik akhir yang telah ditentukan. Nilai tersebut penting untuk memperoleh persetujuan vaksin, tetapi angka tersebut tidak selalu menunjukkan dampak vaksinasi pada *real world*, terutama ketika uji klinis vaksin dilakukan sebagian besar kepada orang dewasa muda dan sehat dibandingkan dengan individu berisiko, seperti individu dengan komorbid. Selain itu, uji coba ini dilakukan tanpa memasukan variabel varian SARS-CoV-2 yang dilaporkan saat ini. Oleh karena itu, penting untuk memahami tingkat dan durasi perlindungan terhadap infeksi atau penyakit pada semua kelompok umur dan populasi, terutama pada kasus Covid-19, mengingat terdapat risiko penyakit dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi pada individu yang lebih tua (usia 70 tahun ke atas).

Efektivitas vaksin adalah penurunan risiko infeksi atau timbulnya penyakit yang lebih parah pada individu yang divaksinasi. Hasil tersebut dapat dipengaruhi oleh efek vaksin yang bergantung pada populasi serta jadwal vaksinasi dan pemberian vaksin (lihat Gambar 1).



Gambar 1. Faktor yang Memengaruhi Efektivitas Vaksin⁶

Tabel 1. Ringkasan Data Efikasi Vaksin, dengan pembaharuan terakhir 9 Agustus 2021

Vaksin	In α	Asym α	Symp α		SD α		In β		Symp β		SD β		Sumber
			FD	CR	CR	CR	FD	CR	FD	CR	FD	CR	
Pfizer - BioNTech	Qatar: 89,5% (85,9% to 92,3%)	Israel: 91,5% (90,7% to 92,2%)	N.A	Israel: 97,0% (96,7% to 97,2%); Scotland: 92% (90% to 93%); UK: 93,7% (91,6% to 95,5%); Canada: 89% (87% to 91%).	Qatar: 100% (81,7% to 100%); UK: 95% (78% to 99%); Canada: 96% (93% to 98%).	Qatar: 75% (71% to 79%)	N.A	Trial (SA): 100% (53,5% to 100%); Canada: 85% (70% to 93%).	N.A	Qatar: 100% (74% to 100%); Canada: 98% (82% to 100%).	N.A	Polack, 2020; ⁶² Pfizer; ⁶³ Dagan, 2021; ⁶⁴ Chodick, 2021; ⁶⁵ Abu-Raddad, 2021; ²⁶ Bernal, 2021 (a); ⁵³ Bernal, 2021 (b); ⁶⁶ Nasreen, 2021; ⁵⁴ Thompson, 2021; ⁶⁷ Thomas, 2021. ⁶⁸	
Moderna	N.A	N.A	N.A	Canada: 91% (84% to 95%); Qatar: 100% (92% to 100%).	Canada: 94% (97% to 90%).	N.A	Canada: 78% (60% to 88%).	Qatar: 96% (92% to 99%).	Canada: 94% (75% to 99%).	N.A	N.A	Baden, 2021; ⁶⁹ Nasreen, 2021; ⁵⁴ Chemaitelly, 2021; ⁷⁰ Thompson, 2021. ⁶⁷	
Oxford/Astra Zeneca	N.A	N.A	N.A	Trial (Variant Specific): 75% (42% to 89%); Scotland: 73% (66% to 78%); UK: 75% (68% to 79%); Canada: 75% (98% to 97%).	UK: 86% (53% to 96%); Canada (≥ 7 hari setelah dosis 2): 67% (-15% to 96%).	N.A	Canada: 50% (27% to 66%).	Trial (South Africa): 10% (-77% to 55%)	Canada: 82% (61% to 92%).	N.A	N.A	WHO, 2021; ⁷¹ Bernal, 2021 (a); ⁵³ Nasreen, 2021; ⁵⁴ Madhi, 2021. ⁷²	
SinoVac	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	Jara, 2021. ⁷³	
Sinopharm	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	Belum ada publikasi.	

Tabel 1. (Lanjutan) Ringkasan Data Efikasi Vaksin, dengan pembaharuan terakhir 9 Agustus 2021

Vaksin	Symp γ		SD γ		Symp δ		SD δ		Sumber
	FD	CR	FD	CR	FD	CR	FD	CR	
Pfizer - BioNTech	N.A	Canada: 85% (70% to 93%).	N.A	Canada: 98% (82% to 100%).	N.A	Scotland: 79% (75% to 82%); UK: 88% (85% to 90%); Canada: 85% (59% to 94%).	Canada: 78% (64% to 87%).	UK: 96% (86% to 99%).	Polack (2020) ⁶² Pfizer; ⁶³ Dagan (2021) ⁶⁴ Chodick (2021) ⁶⁵ Abu-Raddad (2021) ²⁶ Bernal (2021) (a); ⁵³ Bernal (2021) (b); ⁶⁶ Nasreen (2021) ⁵⁴ Thompson (2021) ⁶⁷ Thomas (2021) ⁶⁸
Moderna	Canada: 78% (60% to 88%).	N.A	Canada: 94% (75% to 99%).	N.A	Canada: 70% (52% to 81%).	N.A	Canada: 95% (67% to 99%).	N.A	Baden (2021) ⁶⁹ Nasreen (2021) ⁵⁴ Chemaitelly (2021) ⁷⁰ Thompson (2021) ⁶⁷
Oxford/ Astra Zeneca	Canada: 50% (27% to 66%).	Trial (Brazil SD, non variant specific) :58% (41% to 70%).	Canada: 82% (61% to 92%).	N.A	Canada: 70% (46% to 83%).	Scotland: 60% (53% to 66%); UK: 67% (61% to 72%).	Canada: 87% (56% to 96%).	UK: 92% (75% to 97%).	WHO (2021) ⁷¹ Bernal (2021) (a); ⁵³ Nasreen (2021) ⁵⁴ Madhi (2021) ⁷²
SinoVac	N.A	Trial (Brazil): 50%	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	Jara (2021) ⁷³
Sinopharm	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A	Belum ada publikasi.

Remarks

- In : Infection
- Asym : Asymptomatic
- Sym : Symptomatic
- SD : Severe Disease
- FD : First Dos
- CR : Complete Regimen
- α : Alpha (B.1.1.7)
- β : Beta (B.1.351)
- γ : Gamma (P.1)
- δ : Delta: (B.1.617.2)

Tabel 2. Data Efikasi Vaksin Covid-19 dari Uji Fase III

Vaksin	Uji Klinis	Jumlah Sampel Uji	Efikasi	Pengukuran End Point	Durasi <i>follow up</i> dari Uji Fase III	Varian	Hasil Berdasarkan Tingkat Keparahan	Sumber
Pfizer - BioNTech	2 dosis (Jarak 21 hari)	43.548	95%	Covid-19 bergejala dan hasil tes RT-PCR positif	Sampai dengan 24 bulan setelah dosis kedua. (NCT04368728)	B.1.351; P.1; B.1.427/B.1.419; P.2 dan B.1.526.	Efikasi 100% terhadap penyakit bergejala berat berdasarkan CDC. Efikasi 95,3% terhadap penyakit bergejala berat berdasarkan FDA.	Polack (2020) ⁶²
Moderna	2 dosis (Jarak 28 hari)	30.420	94%	Covid-19 bergejala dan hasil tes RT-PCR positif	Sampai dengan 24 bulan setelah dosis kedua. (NCT04470427)	B.1.427/B.1.429 dan B.1.526.	Efikasi 100% terhadap penyakit bergejala berat;	Baden (2021) ⁶⁹
Oxford/Astra Zeneca	2 dosis (Jarak <6 minggu)	17.178	55%	Covid-19 bergejala dan hasil tes RT-PCR positif	24 bulan setelah dosis pertama. (NCT04516746)	B.1.1.7; B.1.351; P.1; B.1.427/B.1.429; P.2; B.1.526, C.37	Efikasi 100% terhadap pasien rawat inap.	Voysey (2021) ⁷⁴
SinoVac	2 dosis (Jarak 14 hari)	2.300 (Chile); 13.000 (Turkey); 12.688 (Brazil)	50,7% (Brazil); 56,5% (Chile); 65% (Indonesia); 91% (Turkey)	Bergejala, Covid-19 yang dikonfirmasi secara virologis, terjadi sejak 2 minggu setelah dosis kedua hingga 1 tahun setelah dosis pertama.	12 bulan setelah dosis pertama.	P.1 dan P.2	Efikasi 51% terhadap infeksi SARS-CoV-2 bergejala; Efikasi 100% terhadap penyakit bergejala berat; Efikasi 100% terhadap pasien rawat inap 14 hari setelah dosis kedua.	Kim (2021) ⁷⁵
Sinopharm	2 dosis (Jarak 21 hari)	45.000	78%	Terjadinya Covid-19	12 bulan setelah dosis pertama. (NCT04510207)	Tidak terdapat identifikasi varian berasal dari lokasi uji coba hingga Juni 2021.	Efikasi 79% terhadap pasien rawat inap.	Kim (2021) ⁷⁵

Tabel 3. Pengaruh Varian SARS-CoV-2 terhadap Efikasi dan Efektivitas Vaksin

Varian	Awal Ditemukan	Mutasi Kunci	Persebaran	Astra-Zeneca	Pfizer-BioNTech	Moderna	Sinovac
Strain referensi dari Wuhan	China, Desember 2019	Strain referensi	Strain referensi	55-81% ⁷⁴	95% ⁶²	94% ⁶⁹	50-90% ⁷⁵
Alpha B.1.1.7	Inggris, September 2020	H69/V70 delesi; Y144 delesi; N501Y; A570D; D614G; P681H	Sekitar 50% peningkatan dibandingkan strain referensi ⁷⁶	75% ⁵⁷	90% ²⁶	Penurunan dengan faktor 2,3 – 6,4 dalam titer antibodi netralisasi ⁷⁷	Tidak diketahui
Beta B.1.351	Afrika Selatan, September 2020	K417N; E484K; N501Y; D614G	Peningkatan 25% ⁷⁸	10% ⁷²	75% ²⁶	Penurunan antibodi netralisasi ⁷⁷	Tidak diketahui
Gamma P.1	Jepang/Brazil, Desember 2020	E484K; K417N/T N501Y; D614G	Peningkatan penyebaran 1.4 – 2.2 kali ⁴¹	Tidak diketahui	Tidak terdapat bukti penurunan perlindungan vaksin	Penurunan antibodi netralisasi ⁷⁷	51% ⁷⁹
Delta B.1.617.2	India, Desember 2020	L452R; T478K D614G; P681R	Peningkatan 97% ⁷⁸	Efektif 92% terhadap pasien rawat inap ⁸⁰ Efektivitas satu dosis diperkirakan 60-71% ⁸¹	Penurunan titer netralisasi plak lebih rendah, tetapi serum dapat menetralkan titer pada minimum 40 ⁸⁰ Efektivitas satu dosis vaksin 88% ⁶⁶	Titer serum netralisasi lebih rendah 6,8 kali, tetapi masih dapat dinetralkan dengan serum konvalensi dari sebagian besar individu yang divaksinasi ⁸⁰	Tidak diketahui

Pengaruh Varian Virus Terhadap Efektivitas Vaksin

Varians of concern didefinisikan sebagai virus dengan mutasi jika dibandingkan dengan genom referensi yang ditemukan di beberapa kluster, dengan peningkatan transmisi atau virulensi, atau penurunan dampak vaksin dan terapi.⁵⁵

Frekuensi mutasi yang tinggi pada protein S telah menimbulkan kekhawatiran global karena mutasi ini dapat mengubah interaksi dengan reseptor inang ACE2, sehingga mengubah tingkat infeksi, atau dapat memodifikasi potensi antibodi penetralisir, sehingga mengurangi efikasi vaksin. Rangkuman efikasi vaksin terhadap VOC dapat dilihat pada Tabel 3.

Vaksin terhadap varian Alpha (B.1.1.7)

Saat ini, Covid-19 varian *Alpha* (B.1.1.7) menunjukkan pengaruh yang rendah atau tidak signifikan terhadap efektivitas vaksin. Laporan dari Xie (2021) menunjukkan terdapat sedikit efek mutasi yang ditemukan pada varian *Alpha* B.1.1.7 yang dilakukan pada studi netralisasi virus menggunakan serum dari individu yang divaksinasi Pfizer/BioNTech (BNT162b2).⁵⁶ Namun, virus yang dimodifikasi dan digunakan dalam studi Xie (2021) tidak memiliki repertoire lengkap mutasi protein S dari varian *Alpha*. Muik (2021) melaporkan terjadi penurunan yang signifikan dalam titer netralisasi serum dari vaksin Pfizer dengan pseudovirus yang berisi set lengkap mutasi B.1.1.7. Lebih lanjut, Wu (2021) menunjukkan tidak terdapat efek yang signifikan pada kapasitas penetralan serum individu yang divaksinasi dengan Moderna (mRNA-1273) terhadap varian B.1.1.7. Penelitian yang dilakukan oleh Emary (2021) menunjukkan aktivitas netralisasi virus hidup dari vaksinasi Oxford-AstraZeneca (AZD1222) memiliki potensi 9 kali lebih rendah terhadap varian *Alpha* dibandingkan dengan garis keturunan non-B.1.1.7. Meskipun studi *in vitro* ini memiliki keterbatasan mengenai metodologi dan ukuran sampel, serta hanya menguji respon humoral dari imunitas, namun hasil menunjukkan efikasi vaksin yang tidak berbeda signifikan atau sedikit lebih rendah terhadap varian *Alpha* (B.1.1.7).

Vaksin terhadap varian Beta (B.1.351)

Pada varian *Beta*, mutasi K417N dan E484K secara signifikan memengaruhi netralisasi varian *Beta* oleh antibodi monoklonal dan serum imun yang berasal dari pasien yang sedang dalam masa pemulihan.^{24,34} Individu yang divaksinasi menggunakan Pfizer/BioNTech (BNT162b2) menunjukkan 6,5 kali lebih resistan terhadap netralisasi serum pada varian *Beta* dibandingkan dengan pseudovirus tipe *wild*.⁵⁸ Sementara itu, diamati terdapat penurunan yang signifikan dalam netralisasi varian *Beta* oleh serum dari individu yang divaksinasi dengan Moderna (mRNA-1273).²⁵ Selanjutnya, penerima vaksin Pfizer/BioNTech dan penerima vaksin Moderna menunjukkan penurunan aktivitas respons antibodi dan sel B memori terhadap varian SARS-CoV-2 yang mengandung mutasi K417N, E484K dan N501Y37. Masih belum diketahui apakah efek netralisasi yang dimediasi antibodi dapat memengaruhi perlindungan yang dimediasi vaksin. Indikasi awal diperoleh dari uji klinis yang dilakukan pada populasi di lokasi penyebaran

varian baru. Selain itu, uji klinis vaksinasi Oxford-AstraZeneca (AZD1222) di Afrika Selatan menunjukkan tidak terdapat perlindungan terhadap varian *Beta* SARS-CoV-2 dengan gejala ringan hingga sedang. Masih belum ditentukan apakah vaksin ini menawarkan perlindungan terhadap penyakit dengan gejala parah.⁵²

Vaksin terhadap varian Gamma (P.1)

Varian *Gamma* memiliki jumlah mutasi protein S yang lebih besar yang menyebabkan varian ini sama atau lebih resisten terhadap vaksinasi dibandingkan dengan B.1.351. Uji netralisasi serum laboratorium menggunakan pseudovirus menunjukkan aktivitas penetralan antibodi melalui vaksinasi Pfizer/BioNTech (BNT162b2) terhadap varian *Alpha* dan *Gamma* tidak berbeda secara signifikan.⁵⁹ Uji klinis di Brasil menggunakan vaksinasi SinoVac menunjukkan efektivitas 50% terhadap infeksi bergejala pada 12.508 sukarelawan profesional tenaga kesehatan yang kontak langsung secara teratur dengan pasien SARS-CoV-2. Hasil ini berada tepat di atas ambang batas persetujuan vaksin untuk penggunaan darurat.⁶⁰ Namun, infeksi dengan varian *Gamma* belum dikonfirmasi, tetapi diasumsikan berdasarkan prevalensi strain yang bersirkulasi.

Vaksin terhadap varian Delta (B.1.617.2)

Terdapat penurunan yang signifikan pada titer antibodi penetralisir varian *Delta* dibandingkan varian *Alpha* menggunakan serum dari individu yang divaksinasi Pfizer/BioNTech (BNT162b2). Penelitian yang dilakukan oleh Wall (2021) di Inggris menunjukkan efektivitas Pfizer BNT162b2 sebesar 88% dan Oxford-AstraZeneca (AZD1222) sebesar 67% setelah menerima dua dosis terhadap penyakit simtomatik infeksi varian *Delta*. Meskipun kedua vaksin menunjukkan efikasi dalam mengurangi risiko infeksi dan rawat inap yang disebabkan oleh varian *Delta* di Skotlandia, tingkat perlindungan vaksin tersebut tidak lebih tinggi dibanding varian *Alpha*.⁴⁶

Penutup

Berdasarkan review penelitian dan data mengenai efikasi dan efektivitas vaksin Moderna (mRNA-1273), Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Oxford/AstraZeneca (AZD1222), Sinopharm Beijing (BBIBP-CorV *Vero Cells*) dan Sinovac (*CoronaVac*) pada *variants of concern*, pengujian dengan menggunakan *assay* yang sensitif menunjukkan terdapat penurunan aktivitas

netralisasi serum *in vitro*, dan infeksi VOC juga telah ditemukan pada populasi yang divaksinasi. Namun data menunjukkan tingkat keparahan penyakit pada individu yang telah menerima vaksin menurun, sehingga dapat disimpulkan vaksin efektif dalam melindungi individu dari varian SARS-CoV-2. Selain itu, walaupun penelitian yang terkait dengan VOC telah menunjukkan penurunan netralisasi antibodi secara *in vitro*, namun belum ada laporan terkait dampak signifikan varian SARS-CoV-2 pada efikasi dan efektivitas vaksin, sehingga walaupun mutasi virus secara dominan meningkatkan kemampuan penyebaran virus, tetapi tidak selalu mengakibatkan penurunan respon imun.

Daftar Pustaka

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
3. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Dikutip 16 Agustus 2021. Diunduh dari <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
4. Kemenkes. Virus Corona Varian Baru B.1.1.7, B.1.351, B.1.617 sudah ada di Indonesia. Dikutip 16 Agustus 2021. Diunduh dari <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/berita-utama/20210504/1737688/virus-corona-varian-baru-b-117-b-1351-b-1617-sudah-ada-di-indonesia/>
5. Dyer O. Covid-19: Indonesia becomes Asia's new pandemic epicenter as delta variant spreads. *BMJ.* 2021;374(n1815):1.
6. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nature Reviews Immunology.* 2021;21:626-36.
7. McGill Covid-19 Vaccine Tracker Team. Covid-19 Vaccine Tracker: Indonesia. Dikutip 16 Agustus 2021. Diunduh dari <https://covid19.trackvaccines.org/country/indonesia/>.
8. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: variant of concern, technical briefing 3. London, United Kingdom: Public Health England; 2020.
9. Kemp SA, Meng B, Ferriera IA, Datir R, Harvey WT, Papa G, *et al.* Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70. *bioRxiv.* 2021:1-41.
10. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England: insights from linking epidemiological and genetic data. *MedRxiv.* 2021:1-37.
11. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern: matched cohort study. *BMJ.* 2021;372(n579).
12. Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 Variant of Concern. *MedRxiv.* 2021: 1-49.
13. European Center for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom. *ECDC Threat Assessment Brief.* 2020.
14. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. NERVTAG note on B.1.1.7 severity. 2021.
15. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, *et al.* Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021
16. Vöhringer H, Sinnott M, Amato R, Martincorena I, Kwiatkowski D, Barrett JC, Gerstung M. Lineage-specific growth of SARS-CoV-2 B.1.1.7 during the English national lockdown. 2020.
17. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, *et al.* Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *MedRxiv.* 2021;372(6538):eabg3055.
18. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant. Variant of Concern. Technical Briefing 3. 2021.
19. Jones TC, Biele G., Muhlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, Bleicker T, Tesch J, Schmidt ML, Sander LE, *et al.* Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. *Science.* 2021;373(6551):eabi5273.

20. Kidd M, Richter A, Best A, Cumley N, Mirza J, Percival B, Mayhew M, Megram O, Ashford F, White T, *et al.* S-variant SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-qPCR. *J Infect Dis.* 2021;223(10):1666-70.
21. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, *et al.* Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2. *MedRxiv.* 2021:1-13.
22. Walker AS, Vihta KD, Gethings O, Pritchard E, Jones J, House T, *et al.* Increased infections, but not viral burden, with a new SARS-CoV-2 variant. *MedRxiv.* 2021: 1-26.
23. Muik A, Wallisch AK, Sanger B, Swanson KA, Muhl J, Chen W, *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science.* 2021;371:1152-1153.
24. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, *et al.* Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature.* 2021;593:137-47.
25. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, *et al.* mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv.* 2021;25:2021.01.25.427948.
26. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, and National Study Group. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *N Engl J Med.* 2021;385:187-9.
27. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1412-23.
28. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, Johansson MA, Brooks JT, MacNeil A, *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage – United States, December 29, 2020 – January 12, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2021;70(3):95-9.
29. Wise J. Covid-19: The E484K mutation and the risks it poses. *BMJ.* 2021;372(359):1-2.
30. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, *et al.* Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. 2020:55587954.
31. Zahradník J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Chiaravalli J, Meyer B, *et al.* SARS-CoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor. *bioRxiv.* 2021:1-41.
32. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, *et al.* SARS-CoV-2 escape in vitro from a highly neutralizing COVID-19 convalescent plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(36): 33398278.
33. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, *et al.* Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *Cell Host Microbe.* 2021;29(3):463-76.e6.
34. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, *et al.* mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature.* 2021b;592: 616-22.
35. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, DaSilva J, Poston D, Lorenzi JC, *et al.* Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *bioRxiv.* 2020.214759.
36. Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa SH, Tegally H, Lustig G, *et al.* Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature.* 2021;593(7857):142-6.
37. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, *et al.* SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nature Medicine.* 2021;27:622-5.
38. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of the NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1899-909.
39. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1885-98.
40. Wu K, Choi A, Koch M, Ma L, Hill A, Nunna N, *et al.* Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. *MedRxiv.* 2021.233767518.
41. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, *et al.* Genomics and

- epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372: 815-21.
42. Faria NR, Morales-Claro I, Candido D, Moyses-Franco LA, Andrade PS, Coletti TM, *et al*. Genomic characterization of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manau, Brazil. medRxiv. 2021.02.26.21252554.
 43. Burki TK. Lifting of COVID-19 restrictions in the UK and the Delta variant. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):e85.
 44. Fisman DN, and Tuite AR. Progressive Increase in Virulence of Novel SARS-CoV-2 Variants in Ontario, Canada. MedRxiv. 2021.07.05.21260050.
 45. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical Briefing 14. 2021a.
 46. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C, Public Health and EIIC. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397:2461-2.
 47. Scripps Institute. B.1.617.2 Lineage report on <https://outbreak.info> (Scripps Institute). 2021.
 48. Motozono C, Toyoda M, Zahradnik J, Saito A, Nasser H, Tan TS, *et al*. SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host Microbe*. 2021;29:1124-36.
 49. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical Briefing 10. 2021b.
 50. Peacock TP, Sheppard CM, Brown JC, Goonawardane N, Zhou J, Whiteley M, *et al*. The SARS-CoV-2 variants associated with infections in India, B.1.617, show enhanced spike cleavage by furin. bioRxiv. 2021.45859119.
 51. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, Wang B, Tuekprakhon A, *et al*. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;184(16):4220-36.e13.
 52. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, *et al*. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276-80.
 53. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, *et al*. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585-94.
 54. Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, *et al*. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. medRxiv. 2021.06.28.21259420.
 55. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. Dikutip 16 Agustus 2021. Diunduh dari <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>.
 56. Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, *et al*. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nat. Med*. 2021;27:620-1.
 57. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, *et al*. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:1351-62.
 58. Ho D, Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, *et al*. Increased resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 to antibody neutralization. *Res. Sq*. 2021:rs.3.rs-155394.
 59. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al*. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111.
 60. Mallapaty S. China COVID vaccine reports mixed results — what does that mean for the pandemic? *Nature*. 2021.33452510.
 61. Wall EC, Wu M, Harvey R, Kelly G, Warchal S, Sawyer C, *et al*. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet*. 2021;397:2331-3.
 62. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al*. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603-15.
 63. Pfizer. Pfizer and BioNTech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six months following second dose in updated topline analysis of landmark Covid-19 vaccine study. Dikutip 16 Agustus 2021. Diunduh dari <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>.

64. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384:1412-23.
65. Chodick G, Tene L, Patalon T, Gazit S, Tov AB, Cohen D, *et al.* The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. *medRxiv.* 2021;1-16.
66. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, *et al.* Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on Covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ.* 2021b;373(n1088):1-11.
67. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner H, Yoon SK, Meece J, *et al.* Prevention and attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. *The New England Journal of Medicine.* 2021;385:320-9.
68. Thomas SJ, Moreira Jr ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Six month safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *MedRxiv.* 2021:1-21.
69. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384(5):403-16.
70. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, *et al.* mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med.* 2021;27:1614-21.
71. WHO. Interim recommendations for use of the AZD1222 (ChAdOx1-S recombinant) vaccine against COVID-19 developed by Oxford University and AstraZeneca. Geneva. 2021.
72. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384(20):1885-98.
73. Jara A, Undurraga EA, Gonzalez C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, *et al.* Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *The New England Journal of Medicine.* 2021:1-11.
74. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, *et al.* Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021;397:881-91.
75. Kim JH, Marks F, Clemens JD. Looking beyond COVID-19 vaccine phase 3 trials. *Nat Med.* 2021;27:205-11.
76. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, *et al.* Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *Lancet Public Heal.* 2021;6:e335-45.
77. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, *et al.* Serum neutralizing activity elicited by mRNA-1273 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:1468-70.
78. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, *et al.* Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill.* 2021;26.
79. De Faria E, Guedes AR, Oliveira MS, de Godoy Moreira MV, Maia FL, dos Santos Barboza A, *et al.* Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report. Preprint at *MedRxiv.* 2021:1-13.
80. Liu J, Liu Y, Xia H, Zou J, Weaver SC, Swanson KA, *et al.* BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature.* 2021;596(7871):273-5.
81. Stowe J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Utsi L, Simmons R, *et al.* Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. *Public Health England.* Dikutip 16 Agustus 2021. Diunduh dari https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZIEig/view/479607266.