

# [FinCCHTA] COVID-19:n esto- ja avohoito ivermektiinillä

Esitän COVID-19:n ennaltaehkäisyyn (estohoitoon) ja varhaisen vaiheen avohoitoon (heti tartunnan toteamisen jälkeen annettavaan avohoitoon) soveltuvan I-MASK+ -menetelmän käyttöönottoa. Menetelmän on kehittänyt amerikkalaisten tehohoidon professorien yhteenliittymä Front Line Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC Alliance, <https://flccc.net> tai <https://covid19criticalcare.com>). Yksityiskohtia on kuvattu osittain tässä ehdotuksessa ja osittain yhteenliittymän laatimassa katsauksessa.<sup>1</sup>

## Taustatietoja yhteenliittymästä

Ryhmää johtaa professori Paul E. Marik, joka esitti kortikosteroidien ja verenohennuslääkkeiden käyttöä COVID-19:n hoitoon jo vuoden 2020 alussa, yli puoli vuotta ennen niiden yleistä käyttöönottoa.<sup>2</sup> Ryhmän kahdessa sairaalassa kuolleisuus oli 5-6 prosenttia, verrattuna alkuvuoden arvioituun noin 24 prosentin kuolleisuuteen USA:ssa.<sup>2,3</sup> Suomen vertailuarvo samalla ajanjaksolla oli ilmeisesti noin 15 prosenttia.<sup>4</sup>

Marik on julkaissut yli 400 vertaisarvioitua akateemista artikkelia ja huomattavan määrän muita julkaisuja (h-indeksi 89, 31 000 viittausta). Ryhmään kuuluvat muun muassa professori Gianfranco Umberto Meduri (h-indeksi 64, 17 600 viittausta), professori Joseph Varon (h-indeksi 43, 8 600 viittausta), apulaisprofessori Pierre Kory (h-indeksi 15, lähes 800 viittausta) ja apulaisprofessori Jose Iglesias (h-indeksi 14, yli 600 viittausta). Lisäksi tiimiin kuuluu mm. skandinaavisena asiantuntijana norjalainen tehohoidon ylilääkäri Eivind Hustad Vinjevoll (Voldan sairaala).

## Taustatietoja kirjoittajasta

Henkilökohtaisesti olen aiemmin ehdottanut mm. opioidiriippuvuuden lääkkeellisen korvaushoidon laajamittaista käyttöönottoa viisi vuotta ennen kuin se toteutettiin ministeri Soininvaaran toimesta.<sup>5</sup>

## Perusteet

Ivermektiin (kauppanimi Stromectol) on yleisesti käytetty edullinen antiparasiittinen lääke, joka on määrättävissä tavallisella reseptillä. Ivermektiinä on määrätty vuosikymmenten ajan, kansainvälisesti vähintään useita miljardeja annoksia eri tarkoituksiin, pääosin parasiitti-infektioiden hoitoon. Suomessa ivermektiinä määrätään päivittäin mm. syyhyn hoitoon sekä aikuisille että lapsille (ks. esim. TAYS:n potilasohje).<sup>6</sup>

Ivermektiinin tiedetään toimivan myös laajakirjoisena antiviraalisena ja anti-inflammatorisena valmisteena. Tarkka vaikutusmekanismi COVID-19-infektion suhteen ei ole tunnettu, mutta kliiniset testit ja epidemiologiset tilastot viittaavat huomattavaan estovaikutukseen.

Kesäkuussa julkaistu systemaattinen katsaus toteaa ivermektiinillä olevan laajakirjoisen antiviraalisen vaikutus moniin RNA- ja DNA-virusiin, mukaan lukien se RNA-virusten luokka, johon myös SARS-CoV-2-virus kuuluu.<sup>7</sup> Kirjoittajat toteavat, että merkittävä vaikutus voidaan todeta varsinkin infektion varhaisvaiheessa, mikä osoittaa ivermektiinin soveltuvuutta sekä varhaisen vaiheen hoitoon että ennaltaehkäisyyn tai estohoitoon.

Ivermektiinin tarkka vaikutusmekanismi SARS-CoV-2-virukseen ei ole tiedossa. Sen arvioidaan olevan pääasiassa anti-inflammatorinen tai ns. ionoforinen.<sup>8,9,10</sup> Lisäksi äskettäin on löydetty uusi vaikutusmekanismi, jonka merkitys on vielä epäselvä.<sup>11</sup> Samanaikaisen C-vitamiiniannostelun tiedetään suojaavan ylisuurten ivermektiiniannostosten mahdollisilta haittavaikutuksilta, mutta suurempien annosten on katsottu olevan lähes yhtä turvallisia kuin tavanomaisten annosten.<sup>12,13</sup>

Siitä huolimatta, että vaikutusmekanismia ei tarkalleen tunneta, alustavat kliiniset kokeet osoittavat huomattavia vaikutuksia.

Lancet-lehdessä lähiaikoina julkaistavan pilottitutkimuksen mukaan lievistä ja keskitasoisesta sairaudesta kärsiville potilaille tablettimuodossa viiden päivän ajan annettu suuriannostelun (0,6 mg/kg/vrk) ivermektiin vähensi viruskuorman viiden päivän pituisen mittausjakson loppuun mennessä noin puoleen vertailuryhmän tasosta.<sup>14</sup> Sivuvaikutuksia ilmoitettiin hieman enemmän ivermektiinä saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla.

Oireet olivat lieviä, kestivät noin vuorokauden ja parantuivat itsestään. Näihin kuului ihottumaa, pahoinvointia, huimausta, ahdistuneisuutta ja lievää verenpaineen laskua. Annoskoko ei ollut yhteydessä sivuvaikutusten ilmenemiseen. Tutkijat totesivat hoidon olevan hyvin siedetty.

Elokuussa julkaistu satunnaistettu kliininen koe, jossa ivermektiniä annettiin COVID-19:een sairastuneiden perheenjäsenille, osoitti ivermektiniin estävän tartunnan leviämistä perheen sisällä. Ivermektiniä saaneista sairauden oireita sai noin seitsemän prosenttia, kun taas vertailuryhmästä oireita sai noin 58 prosenttia.<sup>15</sup> Ero oli siis noin seitsenkertainen. On kuitenkin mahdollista, että osa oireista jääneistä sai oireettoman tartunnan, koska tutkimuksen kaikkia yksityiskohtia ei ole vielä julkaistu artikkelina.

Toisessa kliinisessä kokeessa tutkittiin COVID-19-potilaita hoitavan terveydenhuoltohenkilökunnan sairastuvuutta. Henkilökunnalle annosteltiin ensin yksi annos ivermektiniä (0,3 mg/kg), ja toinen annos kolmen vuorokauden kuluttua. Kuukauden seuranta-ajan kuluessa ivermektiniä saaneista sairastui koronavirustestillä todettuna 73 prosenttia vähemmän kuin kontrolliryhmästä.<sup>16</sup> Ero oli siis noin kolminkertainen.

Edellä esitettyyn perheenjäseniä koskevaan tutkimukseen verrattuna pienempi ero saattaa johtua siitä, että terveydenhuoltohenkilökunta oli muuten paremmin suojautunutta (esim. systemaattisempi maskien käyttö) tai se, että he altistuivat vain työajalla. Molemmat tulokset viittaavat kuitenkin suurempaan vaikutukseen (3-7-kertainen) kuin millään muulla tunnetulla menetelmällä saatava vaikutus.

Lokakuussa julkaistu satunnaistettu kliininen koe sairaalapotilaiden hoidosta ivermektiniillä ja doksisykliinillä osoitti, että hoito lievensi merkittävästi sairauden vaikeusastetta, vähensi niiden potilaiden osuutta joilla koronavirustesti oli pitkäaikaisesti positiivinen, ja esti potilaiden tilan heikkenemistä.<sup>17</sup> Toisessa satunnaistetussa kliinisessä kokeessa samalla lääkeyhdistelmällä saatiin samankaltaiset tulokset.<sup>18</sup>

Toukokuussa julkaistu sairaaloiden välinen retrospektiivinen tutkimus osoitti kuolleisuuden laskevan erityisesti sairauden vaikeasta muodosta kärsivillä potilailla (32 prosenttia vs. 82 prosenttia).<sup>19</sup> Tämän varhaisen tutkimuksen suuri kokonaiskuolleisuus johtui todennäköisesti siitä, että pandemian alkuvaiheessa verenhennuslääkkeitä ei yleisesti käytetty.

Kokonaisuutena tulokset viittaavat siihen, että ivermektiniä olisi merkittävää hyötyä sairauden kaikissa vaiheissa. Tällä hetkellä ainoa muu varmasti hyödylliseksi osoitettu hoito on sairauden myöhäisvaiheen hoito kortikosteroideilla. Siten ivermektini olisi tässä suhteessa tällä hetkellä ainutlaatuinen vaihtoehto.

Tällä hetkellä käynnissä tai suunnitteilla on lähes 70 kliinistä koetta, mikä osoittaa kasvavaa kiinnostusta ivermektiniä kohtaan.<sup>20</sup> Esimerkiksi Australiassa kokeillaan ivermektiniin, doksisykliiniin, sinkin sekä C- ja D-vitamiinien yhdistelmää (NCT04482686, clinicaltrials.gov). Argentiinassa kokeiltiin kolminkertaisesti tavanomaista suurempaa ivermektiniuannosta (NCT04381884), ja tulosten ilmoitettiin alustavasti olevan hyviä.<sup>21,13</sup> Euroopassa kokeita on meneillään tai suunnitteilla Espanjassa (NCT04390022), Italiassa (NCT04438850), Bulgariassa (EudraCT 2020-002091-12) ja Israelissa (NCT04429711).

Kliinisten kokeiden lisäksi ivermektiniä on olemassa laajaa käytännön kokemusta COVID-19:n hoidossa. Latinalaisessa Amerikassa, jossa ivermektiniä käytetään muutenkin laajasti ja jossa se monin paikoin on saatavilla ilman reseptiä, siitä huomattiin olevan hyötyä COVID-19:n hoidossa.<sup>22</sup> Tämän seurauksena ja siitä huolimatta, että sen tehosta ei tuolloin ollut mitään virallista näyttöä, Perun valtio vahvisti sen 8.5.2020 viralliseksi hoitomuodoksi, ja sitä jaettiin kotikäyttöön ilman reseptiä satoja tuhansia annoksia. FLCCC-yhteenliittymän ja muiden tahojen tekemien Perun ja muiden valtioiden julkaisemaan dataan perustuvien epidemiologisten arvioiden mukaan jakelu laski merkittävästi yli 60-vuotiaiden ylikuolleisuutta.<sup>23</sup> Myöhemmin ivermektiniä alettiin jakaa mm. Brasiliassa ja Boliviassa samankaltaisin tuloksin. Esimerkiksi kolmessa Brasiliassa kaupungissa ivermektiniinjakelu väestölle näyttää vähentäneen tapausten ilmaantumisen noin puoleen verrattuna vastaaviin kaupunkeihin, joissa jakelua ei toteutettu.<sup>24</sup> Vastaavasti myös kuolleisuus laski vertailukaupunkeja selvästi alemmalle tasolle. Latinalaisessa Amerikassa on käytetty ongelmitta myös edullisempia eläinlääkkeitä tarkoitettuja valmisteita.<sup>25</sup>

Haitilla on ollut käynnissä filarian aiheuttaman elefantiaasin (ns. elefanttitaudin) hävittämisohjelma, jonka yhteydessä ivermektiniä on jaettu 1,2 miljoonalle ihmiselle. COVID-19-tapausten esiintyvyys Haitilla on ollut olematonta. (<https://covid19criticalcare.com/flccc-ivermectin-summary/>). Tapausten esiintyvyys on noin neljäsosa Suomen tasosta (799 vs. 3309 tapausta/miljoona asukasta, vastaavasti kuolleisuus 20 vs. 66 tapausta/miljoona asukasta; <https://www.worldometers.info/coronavirus/?#countries>). Paraguayn Alto Paranassa jaettiin 30 000 annosta ivermektiniä syyskuussa, ja lokakuun loppuun mennessä epidemia vaikuttaa sammuneen.

Yhteenvetona voidaan todeta, että ivermektiniillä tähän asti saavutetut tulokset ovat huomattavia. Vertailun vuoksi esimerkiksi pandemian alussa paljon esillä ollut remdesiviiri ja muut tutkitut vaihtoehdot ovat osoittaneet käytännössä hyödyttömiksi.

Alussa esitettyyn kortikosteroideiden käyttöön ottamisen viivästytykseen ja siitä johtuvaan ylikuolleisuuteen viitaten voidaan sanoa, että nopeita ratkaisuja vaativassa hätätilanteessa liiallinen sitoutuminen hyvin vahvaa

näyttöä edellyttäviin käytäntöihin voi johtaa juuri niihin haittoihin, joita käytännöllä pyrittiin estämään. Keskeistä ei ole saavuttaa mahdollisimman suuri varmuus, vaan arvioida riskien ja hyötyjen suhdetta kriisitilanteeseen sopivalla tavalla.

Ivermektiin turvallisuus on vuosikymmenten kuluessa aukottomasti todistettu, joten pahin vaihtoehto olisi sen osoittautuminen tehottomaksi COVID-19:n suhteen. Tästä ei alustavan tiedon valossa kuitenkaan ole mitään viitteitä. Lisäksi kokeilun kustannukset ja riskit ovat hyvin pienet. Vastaavasti nykytilanteen jatkumisen kustannukset ja riskit ovat suuret.

Uusien tulosten saapuessa ja kysynnän mahdollisesti kasvaessa ivermektiin saatavuus saattaa äkillisesti heikentyä. Nykytilanteessa jääminen odottamaan lisätutkimusten tuloksia on hyvin todennäköisesti epäviisaasta.

## Ehdotettu toimintamalli

Ehdotan soveltuvien käytäntöjen muuttamista siten, että pandemiatilanteessa estohoitoon soveltuvaksi katsottu valmiste, tässä tapauksessa ivermektiin, asetettaisiin saatavaksi ilman reseptiä. Jakelua säännösteltäisiin apteekkeissa. Ensi vaiheessa reseptitön jakelu voitaisiin mahdollistaa terveydenhuollon ammattihenkilöille ja iän perusteella, ensin esimerkiksi yli 70-vuotiaille, laskien ikärajaa valmisteen saatavuuden sen salliessa. Nuoremmille riskiryhmiin kuuluville jakelu voitaisiin mahdollistaa reseptillä tai muun soveltuvan apteekin todettavissa olevan kriteerin nojalla. Jakelua voitaisiin mahdollisuuden mukaan myöhemmin laajentaa.

Jakelun yhteydessä annettaisiin yksinkertainen ohjeistus (<https://covid19criticalcare.com/flccc-ivermectin-protocol/>). Altistuneille suositellaan 0,2 mg/kg kerta-annosta sekä toista samansuuruisista annosta kolme päivää myöhemmin. Niille, joilla tartunta on todettu, suositellaan 0,2 mg/kg annosta kahden päivän ajan. Ennaltaehkäisyyn erityisen korkean riskin yksilöille suositellaan 0,15-0,2 mg/kg annosta kerran viikossa. Yleiseen ennaltaehkäisyyn riittänee esimerkiksi annostelu kerran kuukaudessa tai harvemmin. Samanaikaisesti suositellaan C- ja D- vitamiineja sekä melatoniinia, kversetiiniä, sinkkiä ja aspiriinia. Ajankäytöllisistä syistä toimitan tarvittaessa tarkemmat perustelut näille erikseen.

Haluttaessa estohoito voitaisiin määrätä pakolliseksi maahan saapuville. Yksinkertaisin toteutustapa olisi valvottu kerta-annostelu maahantulon yhteydessä. Tablettien nauttiminen ei käytännössä hidastaisi matkailijavirtoja ja olisi joka tapauksessa huomattavasti nopeampaa ja edullisempaa kuin testaaminen maahantulon yhteydessä. Estohoito voitaisiin mahdollistaa myös esimerkiksi matkailijoiden kanssa välittömästi tekemisissä oleville työntekijöille.

Lisäksi ivermektiinä voitaisiin annostella kaikille, joilla on todettu tartunta tai altistuminen. Toteutustapana olisi automaattisesti ilman vastaanottoa kirjoitettava e-reseptimääräys tai jokin tapa, jolla apteekki saisi suoraan tiedon testituloksista ja altistuksista.

Valmisteen saatavuuden varmistamiseksi tulisi selvittää kotimaisen tuotannon mahdollisuus.

## Ennakoidut vaikutukset

Edellä esitetyn tutkimustiedon nojalla riskiryhmien sairastuminen voitaneen lähes kokonaan estää. Sairauden alkuvaiheessa, optimitalauksessa heti tartunnan toteamisen jälkeen, annettavalla ivermektiinannostelulla sairauden vaikeusastetta voidaan todennäköisesti lieventää joko niin, että sairaalahoitoa ei tarvita lainkaan, tai jos sairaalahoitoa tarvitaan, se ei johda tehohoidon tarpeeseen. Lisäksi yhteenliittymän esittämällä MATH+-sairaalahoitometodilla,<sup>2,26,27</sup> jonka täyttä potentiaalia ei edelleenkään ole otettu käyttöön, sairaala- ja tehohoitokuolleisuutta voidaan todennäköisesti vielä nykyisestä laskea.

Näiden seikkojen seurauksena sairaaloihin kohdistuva kuormitus todennäköisesti merkittävästi laskee. Kokonaisuuksena seurauksena on todennäköisesti se, että COVID-19 muuttuu tavanomaisesti hoidettavissa olevaksi sairaudeksi, joka ei vaadi yhteiskunnallisia tai sairaanhoidollisia poikkeustoimenpiteitä. Rajoitustoimista voitaisiin mahdollisesti luopua muutamien kuukausien aikataululla.

## Vertailu vaihtoehtoihin

Muita avohoito- tai ennaltaehkäisy menetelmiä ei tällä hetkellä tietävästi ole käytettävissä.

Vaikka rokotteiden suojavaikutuksesta on saatu lupaavia ennusteita, ne ovat luultavasti ainakin alttiita viruksen muuntumiselle (vrt. Tanskan päätös lopettaa turkiseläimet). Suojavaikutuksen kestosta ei ole tietoa. Rokotteet tulevat todennäköisesti olemaan huomattavan kalliita, varsinkin mikäli vuosittaiset uusintarokotteet osoittautuvat tarpeellisiksi. Rokotteiden mahdollisista haittavaikutuksista ei ole tarkkaa tietoa. Rokotteita ei tällä hetkellä ole saatavilla, eikä niiden saatavuun ajankohdasta voida olla varmoja. Osa rokotteista vaatii hankalasti järjestettävää erikoiskylmäketjua ja muutkin tavallista kylmäketjua.

Laajakirjoiset antiviraalit suojaavat samanaikaisesti myös useilta muilta viruksilta. Ivermektiinillä on hyvin vähän sivuvaikutuksia ja ne tunnetaan, ts. sen turvallisuusprofiili on erittäin korkea. Mahdollisten uusien virusten tai koronapandemioiden ilmestyessä ne ovat mitä todennäköisimmin hoidettavissa samalla keinolla.

Estohoito ivermektiinillä on edullisempaa kuin jatkuva testaaminen. Esto- tai avohoidon lääkekustannukset potilasta kohden ovat nähtävästi pienemmät kuin yhden testin kustannus. Estohoito ivermektiinillä on mahdollisesti edullisempaa kuin maskien käyttö. Ivermektiini yhdistettynä maskien käyttöön estää tartuntojen leviämistä erityisen tehokkaasti (yhteenliittymän suositus, josta nimi I-MASK+).

Edellä esitetyn nojalla voitaneen todeta, että esitetty vaihtoehto on turvallinen, edullinen, ja helposti ja välittömästi toteutettavissa. Muita käytännöllisiä estohoitovaihtoehtoja ivermektiinin lisäksi ei tällä hetkellä tunneta.

Erilaiset karanteenikäytännöt ovat kaikkien kannalta hankalia ja vaikeuttavat erityisesti matkailuelinkeinoa. Tässä vastauksessa esitetyt toimenpiteet voidaan haluttaessa toteuttaa karanteenikäytäntöjä täydentävänä toimenpiteenä. Mikäli estohoito ja varhaisen vaiheen avohoito osoittautuvat odotetulla tavalla vaikuttaviksi, karanteenikäytäntöjä voidaan sen jälkeen lieventää tai ne voidaan poistaa.

Arvioitaessa riskejä ja kustannuksia sen suhteen, toteutetaanko esitetty toimenpide vai ei, voidaan arvioida, että toimenpiteen tekemättä jättäminen johtaa todennäköisesti pandemiatilanteen pitkittymiseen ja korkeisiin kustannuksiin sekä terveydenhuollossa että laajemmin yhteiskunnassa. Sen sijaan toimenpiteen toteuttaminen, mikäli lääkkeen saatavuus on riittävä, johtaa todennäköisesti epidemian tukahtumiseen, mutta selkeästi pienemmin haittavaikutuksien ja kustannuksien kuin tukahduttaminen kevään 2020 kaltaisilla sulkutoimenpiteillä (vrt. edellä mainittu Paraguayn Alto Paranán epidemiahistoria). Ennaltaehkäisevän estohoidon ja välittömästi tartunnan jälkeen annettavan avohoidon avulla tukahduttaminen voidaan todennäköisesti toteuttaa samalla kun yhteiskunnan toiminta palautetaan normaalksi.

Toimenpiteen ennakoitujen kustannukset ovat matalammat kuin muiden vaihtoehtojen kustannukset, ja odotetut hyödyt selkeästi suuremmat kuin muissa tunnetuissa vaihtoehtoissa. Ottaen huomioon, että pandemian pitkittymisen kustannukset laskettaneen kymmenissä miljoonissa euroissa vuorokautta kohden, olennaisinta lienee nopea ja määrätietoinen toiminta. Esitettyjen toimenpiteiden toteutuskustannukset ovat todennäköisesti pienemmät kuin yhden vuorokauden haittakustannukset tilanteessa, joissa toimenpiteitä ei toteutettaisi.

Toistaiseksi Suomen epidemiatilanne vaikuttaa säilyneen useimpia muita maita parempana, mutta näyttää olevan heikentymässä. Esitettyä metodologiaa soveltamalla voisimme toimia esimerkkinä tilanteen onnistuneesta ja nopeasta ratkaisemisesta.

Helsingissä 16.11.2020

Kiittäen,  
Mika Turkia  
FM  
mika.turkia@alumni.helsinki.fi  
<http://covidcare.fi>

## Lähteet

1. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, et al. Review of the Emerging Evidence Supporting the Use of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. OSF Preprints 2020. <https://osf.io/wx3zn/>
2. Marik PE, Kory P, Varon J, Iglesias J, Meduri GU. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. Expert Review of Anti-infective Therapy 2020;1–7. <https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/08/MATH-protocol-for-the-treatment-of-SARS-CoV-2-infection-the-scientific-rationale.pdf>
3. FLCCC Alliance. The FLCCC Alliance Story. <https://covid19criticalcare.com/about/the-flccc-alliance-story/>
4. Kansallinen tehohoidon koordinoiva toimisto. Tehohoidon tilannekuva: COVID-19 teho-osastoilla. Raportti 28.10.2020. [https://www.pssh.fi/documents/7796350/8536307/Tehohoidon+tilannekuva++Koordinoivan+toimiston+raportti+2020\\_10\\_28.pdf](https://www.pssh.fi/documents/7796350/8536307/Tehohoidon+tilannekuva++Koordinoivan+toimiston+raportti+2020_10_28.pdf)
5. Turkia M. Yksityislääkäri ja heroinistit. Tapaustutkimus lääkkeellisen avohoidon vaikutuksista rikollisuuteen. Sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskus STAKES (nyk. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL),

Aiheita-sarja 51/1998. <https://www.researchgate.net/publication/340982850>

6. Tays/ihtaudit. Syhy. Potilasohje 60.00.28. [https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Ihtaudit/Syhy\\_potilasohje\(11146\)](https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Ihtaudit/Syhy_potilasohje(11146))
7. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics* 2020;73(9):593–602. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
8. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action.. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2020;393:1153–6. <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>
9. Ci X, Li H, Yu Q, et al. Avermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase activation pathway. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009;23(4):449–55. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00684.x>
10. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart* 2020;7(2):e001350. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001350>
11. Li N, Zhao L, Zhan X. Quantitative proteomics reveals a broad-spectrum antiviral property of ivermectin benefiting for COVID-19 treatment. *Journal of Cellular Physiology* 2020. <https://doi.org/10.1002/jcp.30055>
12. Chahrazed M, Hassina K, Soumya B, et al. Beneficial effects of ascorbic acid on ivermectin repeated high-dose therapy in rabbits: biochemical and histopathological investigations. *European Journal of Biological Research* 2020;11(1):1–13. <http://www.journals.tmkarpinski.com/index.php/ejbr/article/view/336>
13. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2020;75(4):827–34. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz524>
14. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised Controlled, Open Label, Multicentre Trial. *SSRN Electronic Journal* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3714649>
15. Waheed S. Prophylactic Ivermectin in COVID-19 Contacts. NCT04422561. *ClinicalTrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04422561>
16. Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222661>
17. Reaz M. Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. NCT04523831. *ClinicalTrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831>
18. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad Iraq. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>
19. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
20. Jans DA, Wagstaff KM. The broad spectrum host-directed agent ivermectin as an antiviral for SARS-CoV-2?. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.042>
21. Un estudio demuestra la respuesta antiviral de la ivermectina en pacientes con COVID-19. *Argentina unida*. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/un-estudio-demuestra-la-respuesta-antiviral-de-la-ivermectina-en-pacientes-con-covid-19>
22. TrialSite News. How a Grass Roots Health Movement Led to Acceptance of Ivermectin as a COVID-19 Therapy in Peru. <https://www.trialsitenews.com/how-a-grass-roots-health-movement-led-to-acceptance-of-ivermectin-as-a-covid-19-therapy-in-peru/>
23. Chamie J. Real-World Evidence: The Case of Peru. Causality between Ivermectin and COVID-19 Infection Fatality Rate. *ResearchGate* 2020. <https://www.researchgate.net/publication/344469305>
24. TrialSite News. An Old Drug Tackles New Tricks: Ivermectin Treatment in Three Brazilian Towns. <https://www.trialsitenews.com/an-old-drug-tackles-new-tricks-ivermectin-treatment-in-three-brazilian-towns/>

25. Sparavigna AC. Ivermectin for Covid-19. Working paper. Zenodo 2020. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3893750>
26. Frontline COVID-19 Critical Care Alliance. Scientific Review of COVID-19 and MATH+. 2020. <https://covid19criticalcare.com/math-hospital-treatment/scientific-review-of-covid-19-and-math-plus/>
27. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: ‘Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?’ BMJ Open Respiratory Research 2020;7(1):e000724. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000724>