

[FinCCHTA] MATH+ -menetelmä COVID-19:n sairaalahoitoon

Esitän COVID-19:n sairaalahoitoon MATH+ -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 laatimissa artikkeleissa,^{1,2} joista laajin mutta vielä julkaisematon on ehdotuksen liitteenä.

Taustatietoja yhteenliittymästä

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

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.⁵

Johdanto

Menetelmä perustuu kortikosteroideihin (metyyliprednisoloni, "M"), monialaisesti vaikuttavaan suuriannokseen suonensisäiseen C-vitamiiniannosteluun (askorbiinihappo, "A"), B1-vitamiiniin (tiamiini, "T"), antikoagulantti hepariiniin ("H"), ivermektiiniin, sekä tarvittaessa täydentäviin osatekijöihin ("+", mm. melatoniini, D-vitamiini, sinkki ja magnesium).

Menetelmä on jäänyt vähälle huomiolle muun muassa siksi, että pandemian alkuvaiheessa WHO ohjeisti välttämään kortikosteroideja. Lisäksi vaadittiin menetelmän toimivuuden osoittamista satunnaistetuin kliinisin kokein. Koska MATH+ -potilaiden kuolleisuus oli alle neljäsosa tavanomaisesti hoidettujen potilaiden kuolleisuudesta, menetelmän kehittäjät pitivät vaatimusta epäeettisenä.

Myöhemmin muut tahot ovat tehneet kliinisiä kokeita mm. kortikosteroideilla ja antikoagulantteilla, minkä seurauksena niitä on alettu hyödyntää laajemmin, mutta useita muita menetelmän keskeisiä osatekijöitä ei edelleenkään hyödynnetä.

Lokakuussa 2020 parasiitti-infektioiden hoitoon käytettävän ivermektiinin painoarvoa menetelmän osana nostettiin. Ivermektiiniä pidetään ensimmäisenä valmisteena, joka on vaikuttava sekä sairauden ennaltaehkäisyssä että sen kaikissa vaiheissa. Lokakuun 2020 lopussa MATH+ -menetelmän kehittäjät julkaisivat ivermektiiniin pohjautuvan I-MASK+ -ohjeistuksen COVID-19:n ennaltaehkäisyyn ja välittömästi tartunnan toteamisen jälkeen annettavaan avohoitoon.

Menetelmän varhaisvaiheita

Menetelmän ensimmäinen versio perustui hydrokortisoniin, C-vitamiiniin ja tiamiiniin.³ Menetelmää oli käytetty useita vuosia sepsiksen hoitoon.⁶ Tammi-helmikuussa 2020 menetelmään lisättiin antikoagulantti. Hydrokortisoni päivitettiin metyyliiprednisoloniksi huhtikuussa. Ivermektiini otettiin valinnaiseksi komponentiksi toukokuussa ja keskeiseksi komponentiksi lokakuussa.

Kortikosteroidit ovat olleet kiistelty aihe, mahdollisesti johtuen siitä, että sairauden vaiheluonnetta ei ole laajasti ymmärretty. Alkuvuonna WHO antoi myöhemmin virheelliseksi osoitetun ohjeistuksen, jonka mukaan kortikosteroideja tuli välttää kokonaan.⁷ WHO muutti ohjeistustaan vasta 2.9.2020.⁸ Kortikosteroidit ovat haitallisia sairauden lieväoireisessa alkuvaiheessa, mutta välttämättömiä keuhko-oireisessa vaiheessa.

Toinen yleisesti käyttöön otettu hoitokeino ovat olleet antikoagulantit. Esimerkiksi antikoagulanttien käyttöönotto eräässä yhdysvaltalaisessa sairaalassa laski hengityskonehoidon tarpeen 30 prosentista 8 prosenttiin ja sairaalakuolleisuuden 63 prosentista 29 prosenttiin.⁹

Alkuvuonna 2020 MATH+ -menetelmällä hoidettujen potilaiden sairaalakuolleisuus oli 5 % verrattuna kansainväliseen yli 20 % sairaalakuolleisuuteen.¹ Euroopassa teho-osastokuolleisuus oli alkuvuonna noin 24 % ja Suomessa 13-15 %.^{10,4}

Suuren kuolleisuuseron vuoksi MATH+ -menetelmän kehittäjät eivät katsoneet satunnaistettujen kliinisten koekäytön suorittamista eettisesti mahdolliseksi. Koska muut tahot eivät suostuneet luopumaan satunnaistettujen testien vaatimuksesta, menetelmän laaja käyttöönotto estyi.

FLCCC-allianssin näkemys COVID-19:n luonteesta

MATH+ -menetelmän mukaan COVID-19 on vaiheittain etenevä sairaus, jossa eri vaiheiden hoitoon sopivat hieman erilaiset lähestymistavat.² 20-40 prosentin potilaista on katsottu olevan oireettomia. Oireisten potilaiden neljä vaihetta ovat noin neljän vuorokauden pituinen oireeton itämisvaihe, noin kuuden vuorokauden lieväoireinen vaihe, noin kolmen vuorokauden varhainen keuhko-oireinen vaihe, ja noin kahden viikon myöhäinen keuhko-oireinen vaihe.

Hengitysteiden tai silmien kautta tapahtuvan pisara- tai aerosolitartunnan jälkeen ensimmäisenä seuraa oireeton itämisvaihe, jolloin virus lisääntyy pääosin nenäonteloissa.^{11,12} Tässä vaiheessa antiviraalisilla valmisteilla (esim. kversetiini tai sinkki^{13,14,15,16,17}) voi olla vaikutusta.

Tartuttavuus on voimakkainta oireettomilla, itämisvaiheessa ja lievien oireiden vaiheen alussa.^{18,19} Tällöin maskin käytöstä voi olla hyötyä, koska se vähentää virusten kulkeutumista ja siten pienentää viruskuormaa.²⁰ Pienempi viruskuorma voi mahdollistaa sen, että elimistön immuunipuolustus onnistuu torjumaan infektion tai ainakin lieventämään sitä. Riittävän D-vitamiinitason on todettu suojaavan tartunnalta jonkin verran.^{21,22}

Varhaisen keuhko-oireisen vaiheen alun jälkeen viruskuorma alkaa voimakkaasti laskea eikä henkilön enää katsota olevan tartuttava. Tutkimuksissa on havaittu, että tässä vaiheessa jäljellä on pääasiassa enää lisääntymiskyvyttömiä viruksen kappaleita.^{23,24} Tästä huolimatta viruksen kappaleiden esiintymisen osoittamiseen perustuvat koronavirustestit antavat tässä vaiheessa usein positiivisen tuloksen.

Koska sairaalaan hakeudutaan yleensä vasta varhaisessa keuhko-oireisessa vaiheessa ja antiviraalisia lääkkeitä on testattu sairaalapotilailla, ne ovat osoittautuneet hyödyttömiksi.²⁵ Sairastuneet eivät kuole eläviin viruksiin vaan immuunireaktioon, jonka elimistö käynnistää viiveellä lisääntymiskyvyttömiä viruksen kappaleita vastaan.²⁶

Keskeistä on immuunireaktion hillinnän aloittaminen heti oireiden alkaessa ennen kuin immuunireaktio muodostuu liian voimakkaaksi ja aiheuttaa vaikeasti korjaantuvia elinvaurioita.²⁷ Siksi käytettävissä tulisi olla heti lievien oireiden ilmetessä aloitettava avohoitoon soveltuva menetelmä.

Lieväoireisen vaiheen jälkeen noin viidesosa potilaista etenee varhaiseen keuhko-oireiseen vaiheeseen,²⁸ jossa sairauden kuvaan kuuluu ns. organisoituva keuhkokuume.^{29,30,31,32} Tulehdusreaktio voi edetä useita päällekkäisiä tai vaihtoehtoisia soluviestintäreittejä pitkin, joten yhden reitin katkaiseminen yhdellä lääkeaineella ei yleensä estä sairauden etenemistä.³³ Tästä syystä tässä artikkelissa esitellyt hoitomenetelmät hyödyntävät useita valmisteita, joilla voidaan katkaista useita reittejä ja saavuttaa toisiaan täydentäviä synergisiä vaikutuksia.

Yksi keino keuhko-oireisten vaiheiden immuunireaktion pitämiseen hallinnassa ovat tulehdusta hillitsevät kortikosteroidit.⁷ Niistä paras vaihtoehto on MATH+ -menetelmän kehittäjien mukaan metyyliprednisoloni.^{34,35}

Toinen keino on suonensisäinen suuriannoksinen C-vitamiiniannostelu. Sen välttämättömyys johtuu siitä, että sairauden loppuvaiheessa potilaiden C-vitamiinitasojen on todettu laskeneen keripukkia vastaavalle tasolle.^{36,37} C-vitamiinilla on laajakirjoisia antiviraalisia, antibakteerisia ja tulehdusta vähentäviä vaikutuksia.^{38,39} Se lyhentää hoitoaikoja hengityskoneessa ja estää keuhkokuumetta.^{40,41,42} Vuonna 2014 C-vitamiini-infusio todettiin turvallisesti yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa.^{43,44} Metyyliprednisoloni ja C-vitamiini toimivat synergistisesti eli tehostaen toistensa vaikutuksia.⁴⁵

C-vitamiini-infusioita on käytetty Kiinassa äkillisten vaikeiden sairauksien hoitoon teho-osastolla yli 10 vuoden ajan.⁴⁶ Vuoden 2019 lopulta alkaen C-vitamiiniannostelu yhdistettynä hepariiniin, antikoagulantteihin ja antiviraalisiin lääkkeisiin virallistettiin Shanghai alueen pääasialliseksi COVID-19:n hoitomuodoksi.^{47,48,49}

Hoitomuoto ei juuri herättänyt kiinnostusta Kiinan ulkopuolella, samoin kuin muutkaan vaihtoehdot kuten lianhuaqingwen.^{50,51,52}

Shanghain ja Marikin menetelmät eroavat toisistaan siten, että Shanghain menetelmä suhtautui varauksellisesti kortikosteroideihin eikä sisältänyt mm. tiamiiniä, sinkkiä tai kversetiiniä. Maaliskuussa 2020 englannin kielellä julkaistu Kiinan kansallinen hoitosuositus suositti hepariinia ja kortikosteroideja, ei maininnut C-vitamiinia, mutta suositteli toisaalta anti-inflammatorisia kiinalaisen lääketieteen valmisteita.⁵³ Myös lasten hoitoon laadittu suositus suositteli kortikosteroideja ja kiinalaisen lääketieteen valmisteita.⁵⁴

Kiinassa aloitettiin Shanghai-metodin satunnaistettu kliininen tutkimus helmikuussa 2020, mutta koska epidemia Kiinassa sammui tutkimuksen kannalta liian aikaisin, tutkimukseen saatiin vain 56 potilasta.⁵⁵ Tästä huolimatta ryhmien keskimääräiset happisaturaatiotasot erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi (1 % merkitsevyystaso).

Tilastollisesti melkein merkitsevästi (sattuman todennäköisyys pienempi kuin 5 %) toisistaan erosivat vaikeimmin sairaiden kuolleisuus sekä IL-6- ja bilirubiinipitoisuudet. Potilaiden, joilla elinvaurioita osoittavan SOFA-mittarin arvo oli vähintään kolme, sairaalakuolleisuus oli 22 % ja kontrolliryhmällä 52 %. Mikäli tutkimukseen olisi saatu hieman lisää potilaita, tulokset olisivat todennäköisesti olleet kiistämättömiä.

Hoidon olennainen osatekijä on myös veren liiallista hyytymistä estävä hepariini (tarkemmin pienimolekyylisiin hepariineihin kuuluva enoksapariini), jolla on myös muita kuin antikoagulanttivaikutuksia.^{56,57,58} Lisäksi MATH+ -menetelmässä käytetään tiamiinia eli B1-vitamiinia, jonka puutos on iäkkäillä yleistä. Puutos johtaa solujen vähentyneeseen energiantuotantoon ja mahdollisesti muun muassa sekavuuteen.⁵⁹ Melatoniiniin on katsottu suojaavan äkillisiltä keuhkovaurioilta.^{60,61}

Noin puolella oireisista potilaista sairauteen liittyy pitkittyneitä jälkioireita.^{62,63} Nämä saattavat osittain johtua edellä käsiteltyjen hivenaineiden ja vitamiinien puutostiloista, joiden korjautuminen normaalilla ruokavaliolla kestää pitkään. Parantumista voitaisiin mahdollisesti edistää lisäravinteilla. On kuitenkin varottava esimerkiksi aiheuttamasta kuparin puutosta liiallisella sinkkilisillä.⁶⁴

Ivermektiinin rooli

Ivermektiini (kauppanimi Stromectol) on yleisesti käytetty edullinen antiparasiittinen lääke, joka on määrättävissä tavallisella reseptillä. Ivermektiiniä on määrätty vuosikymmenten ajan, kansainvälisesti vähintään useita miljardeja annoksia eri tarkoituksiin, pääosin parasiitti-infektioiden hoitoon. Suomessa ivermektiiniä määrätään päivittäin mm. syyhyn hoitoon sekä aikuisille että lapsille (ks. esim. TAYS:n potilasohje).⁶⁵

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 ivermektiiniillä olevan laajakirjoinen antiviraalinen vaikutus moniin RNA- ja DNA-viruksiin, mukaan lukien se RNA-virusten luokka, johon myös SARS-CoV-2-virus kuuluu.⁶⁶ 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.^{67,68,69} Lisäksi äskettäin on löydetty uusi vaikutusmekanismi, jonka merkitys on vielä epäselvä.⁷⁰ Samanaikaisen C-vitamiiniannostelun tiedetään suojaavan ylisuurten ivermektiiniannosten mahdollisilta haittavaikutuksilta, mutta suurempien annosten on katsottu olevan lähes yhtä turvallisia kuin tavanomaisten annosten.^{71,72}

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 suuriannoksinen (0,6 mg/kg/vrk) ivermektiini vähensi viruskuorman viiden päivän pituisen mittausjakson loppuun mennessä noin puoleen vertailuryhmän tasosta.⁷³ Sivuvaikutuksia ilmoitettiin hieman enemmän ivermektiiniä 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 ivermektiiniä annettiin COVID-19:een sairastuneiden perheenjäsenille, osoitti ivermektiinin estävän tartunnan leviämistä perheen sisällä. Ivermektiiniä saaneista sairauden oireita sai noin seitsemän prosenttia, kun taas vertailuryhmästä oireita sai noin 58 prosenttia.⁷⁴ Ero

oli siis noin seitsenkertainen. On kuitenkin mahdollista, että osa oireita 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.⁷⁵ 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 ivermektinillä ja doksisykliinillä osoitti, että hoito lievensi merkittävästi sairauden vaikeusastetta, vähensi niiden potilaiden osuutta joilla koronavirustesti oli pitkäaikaisesti positiivinen, ja esti potilaiden tilan heikkenemistä.⁷⁶ Toisessa satunnaistetussa kliinisessä kokeessa samalla lääkeyhdistelmällä saatiin samankaltaiset tulokset.⁷⁷

Toukokuussa julkaistu sairaaloiden välinen retrospektiivinen tutkimus osoitti kuolleisuuden laskevan erityisesti sairauden vaikeasta muodosta kärsivillä potilailla (32 prosenttia vs. 82 prosenttia).⁷⁸ Tämän varhaisen tutkimuksen suuri kokonaiskuolleisuus johtui todennäköisesti siitä, että pandemian alkuvaiheessa verenhönnäslääkkeitä ei yleisesti käytetty.

Kokonaisuutena tulokset viittaavat siihen, että ivermektinistä 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.⁷⁹ Esimerkiksi Australiassa kokeillaan ivermektinin, doksisykliinin, sinkin sekä C- ja D-vitamiinien yhdistelmää (NCT04482686, clinicaltrials.gov). Argentiinassa kokeiltiin kolminkertaisesti tavanomaista suurempaa ivermektiniannosta (NCT04381884), ja tulosten ilmoitettiin alustavasti olevan hyviä.^{80,72} Euroopassa kokeita on meneillään tai suunnitteilla Espanjassa (NCT04390022), Italiassa (NCT04438850), Bulgariassa (EudraCT 2020-002091-12) ja Israelissa (NCT04429711).

Kliinisten kokeiden lisäksi ivermektinistä 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.⁸¹ 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.⁸² Myöhemmin ivermektiniä alettiin jakaa mm. Brasiliassa ja Boliviassa samankaltaisin tuloksin. Esimerkiksi kolmessa Brasiliassa kaupungissa ivermektinijakelu väestölle näyttää vähentäneen tapausten ilmaantumisen noin puoleen verrattuna vastaaviin kaupunkiin, joissa jakelua ei toteutettu.⁸³ Vastaavasti myös kuolleisuus laski vertailukaupunkeja selvästi alemmalle tasolle. Latinalaisessa Amerikassa on käytetty ongelmitta myös edullisempia eläinlääkkeitä tarkoitettuja valmisteita.⁸⁴

Haitilla on ollut käynnissä filarian aiheuttaman elefantiaasin (ns. elefanttitaudin) hävittämishoito, jonka yhteydessä ivermektiniä on jaettu 1,2 miljoonalle ihmiselle. COVID-19-tapausten esiintyvyys Haitilla on ollut olematon (<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 ivermektinillä tähän asti saavutetut tulokset ovat huomattavia. Vertailun vuoksi esimerkiksi pandemian alussa paljon esillä ollut remdesiviiri ja muut tutkitut vaihtoehdot ovat osoittautuneet käytännössä hyödyttömiksi.

Alussa esitettyyn kortikosteroidien käyttöön ottamisen viivästyminen 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.

Ivermektinin 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 saatuavuus saattaa äkillisesti heikentyä. Nykytilanteessa jääminen odottamaan lisätutkimusten tuloksia on hyvin todennäköisesti epäviisasta.

Johtopäätökset

On todennäköistä, että ivermektiin ja muiden valmisteiden I-MASK+ -ohjeistuksen mukaisella annostelulla avohoidossa heti tartunnan toteamisen jälkeen tartunnat jäisivät pääosin lieviksi ja sairaalahoidon tarve olennaisesti vähenisi. Samoin ivermektiin annostelu altistuneille todennäköisesti vähentäisi jatkotartuntoja.

Vastaavasti MATH+ -menetelmällä sairaalakuolleisuutta voitaisiin todennäköisesti edelleen laskea ja sairauden vaikeusastetta lieventää, mikä laskisi terveydenhuollon resurssitarvetta. Yhdessä menetelmät todennäköisesti vähentäisivät tarvetta yhteiskunnallisille rajoitustoimenpiteille ja siten lieventäisivät COVID-19:n taloudellisia haittavaikutuksia.

Kortikosteroidit, antikoagulantit ja tiamiini ovat jo otettu käyttöön sairaalahoidossa, joten pääkomponenteista soveltamatta ovat C-vitamiini-infuusio ja ivermektiin. On huomattava, että myös monien “valinnaisten” komponenttien eduista (esim. melatoniini) on selvää näyttöä.^{60,61,85}

Varsinaisia vaihtoehtoja ei ole tiedossa, joten valinta on tehtävä lähinnä menetelmän käyttämisen ja käyttämättä jättämisen välillä. Koska askorbiinihappo, ivermektiin ja muut komponentit ovat edullisia, turvallisia ja helposti saatavilla, niiden käyttämättä jättämiselle ei vaikuta olevan syytä, kun niillä voidaan mahdollisesti saavuttaa merkittävää etua hoitotuloksissa.

Lisätietoja: <https://covid19criticalcare.com> ja <https://www.evms.edu/covidcare>

Helsingissä 17.11.2020

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

Lähteet

1. Frontline COVID-19 Critical Care Alliance. Scientific Review of COVID-19 and MATH+. <https://covid19criticalcare.com/math-hospital-treatment/scientific-review-of-covid-19-and-math-plus/>
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
5. Turkia M. Yksityislääkäri ja heroinistit. Tapaustutkimus lääkkeellisen avohoidon vaikutuksista rikollisuuteen. Sosiaali- ja terveystieteiden tutkimus- ja kehittämisskeskus STAKES (nyk. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL), Aiheita-sarja 51/1998. <https://www.researchgate.net/publication/340982850>
6. Marik P. Hydrocortisone Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. Focus on Ascorbic Acid. Nutrients 2018;10(11):1762. <https://doi.org/10.3390/nu10111762>
7. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. New England Journal of Medicine 2020. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>

8. World Health Organization. WHO updates clinical care guidance with corticosteroid recommendations. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
9. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76(1):122–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
10. Garcia PDW, Fumeaux T, Guerci P, et al. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *EClinicalMedicine* 2020;25:100449. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100449>
11. Galbadage T, Peterson BM, Gunasekera RS. Does COVID-19 Spread Through Droplets Alone? *Frontiers in Public Health* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00163>
12. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* 2020;182(2):429–46.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042>
13. Velthuis AJW te, Worm SHE van den, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, Hemert MJ van. Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathogens* 2010;6(11):e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
14. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM, Ortiz M, O’Sullivan CK, Fernández-Larrea JB. Zinc ionophore activity of quercetin and epigallocatechin-gallate: from Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014;62:8085–93. <https://doi.org/10.1021/jf5014633>
15. Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01451>
16. Glinsky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines* 2020;8(5):129. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050129>
17. Nchioua R, Kmiec D, Müller JA, et al. SARS-CoV-2 Is Restricted by Zinc Finger Antiviral Protein despite Preadaptation to the Low-CpG Environment in Humans. *mBio* 2020;11(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.01930-20>
18. Ferretti L, Ledda A, Wymant C, et al. The timing of COVID-19 transmission. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188516>
19. Benefield AE, Skrip LA, Clement A, Althouse RA, Chang S, Althouse BM. SARS-CoV-2 viral load peaks prior to symptom onset: a systematic review and individual-pooled analysis of coronavirus viral load from 66 studies. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20202028>
20. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. *Journal of General Internal Medicine* 2020;35(10):3063–6. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06067-8>
21. Liu G, Hong T, Yang J. A Single Large Dose of Vitamin D Could be Used as a Means of Coronavirus Disease 2019 Prevention and Treatment. *Drug Design Development and Therapy* 2020;14:3429–34. <https://doi.org/10.2147/dddt.s271754>
22. Xu Y, Baylink DJ, Chen C-S, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *Journal of Translational Medicine* 2020;18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>
23. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, et al. SARS-CoV-2 virus culture from the upper respiratory tract: Correlation with viral load subgenomic viral RNA and duration of illness. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.08.20148783>
24. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, et al. Viral Dynamics and Immune Correlates of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity. *Clinical Infectious Diseases* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1280>
25. WHO Solidarity trial consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>

26. Li Y, Chen M, Cao H, Zhu Y, Zheng J, Zhou H. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response. *Microbes and Infection* 2013;15(2):88–95. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.10.008>
27. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal* 2020;41(32):3038–44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
28. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
29. Cordier J-F. Rare diseases bullet 8: Organising pneumonia. *Thorax* 2000;55(4):318–28. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.4.318>
30. Khan AN, Al-Ghanem S, Al-Jahdali H, Bamefleh H. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis clinical features, imaging and therapy review. *Annals of Thoracic Medicine* 2008;3(2):67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2700454/>
31. Lappi-Blanco E, Jartti A, Kahlos K, Kaarteenaho R. Diffuusi alveolivaurio ja organisoituva pneumonia. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130(9):876–81. <https://www.duodecimlehti.fi/duo11630>
32. 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>
33. Gong Y, Zhang Z. Alternative signaling pathways: When where and why? *FEBS Letters* 2005;579(24):5265–74. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.062>
34. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases* 2020;7(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421>
35. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020;5(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0158-2>
36. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Medicine in Drug Discovery* 2020;8:100064. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
37. Chiscano-Camón L, Ruiz-Rodriguez JC, Ruiz-Sanmartin A, Roca O, Ferrer R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 2020;24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03249-y>
38. Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *European Journal of Microbiology and Immunology* 2019;9(3):73–9. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00016>
39. Biancatelli RMLC, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2019;18(2):99–101. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483>
40. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *Journal of Intensive Care* 2020;8(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0432-y>
41. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005532.pub3>
42. Hemilä H. Vitamin C and SARS coronavirus. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2003;52(6):1049–50. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh002>
43. Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing, Fowler AA, Syed AA, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *Journal of Translational Medicine* 2014;12(1):32. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-32>
44. Marik PE, Payen D. CITRIS-ALI: How statistics were used to obfuscate the true findings. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2019;38(6):575–7. <https://www.researchgate.net/publication/337668271>
45. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest* 2017;152:954–62. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.014>

46. Mao E. Intensive management of severe acute pancreatitis. *Annals of Translational Medicine* 2019;7(22). <http://atm.amegroups.com/article/view/31595>
47. Shanghai Clinical Treatment Expert Group for Corona Virus Disease 2019. Comprehensive Treatment and Management of Corona Virus Disease 2019: Expert Consensus Statement from Shanghai. *Chin J Infect Dis* 2020;38(00):E016–E016. <https://web.archive.org/web/20200730165649/http://rs.yiigle.com/yufabiao/1183266.htm>
48. Anderson PS. Unofficial translation of the Shanghai 2019 coronavirus disease comprehensive treatment expert consensus. https://cdn.ymaws.com/naturopathic.org/resource/resmgr/documents/covid19/shanghai-consensus_and_guide.pdf
49. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Medicine in Drug Discovery* 2020;:100028. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100028>
50. Runfeng L, Yunlong H, Jicheng H, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological Research* 2020;156:104761. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104761>
51. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *International Journal of Biological Sciences* 2020;16(10):1708–17. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45538>
52. Hu K, Guan W-jie, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine* 2020;:153242. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153242>
53. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (FAHZU) 2020. <https://gmcc.alibabadoctor.com/prevention-manual>
54. Shen K, Yonghong Yang and, Wang T, et al. Diagnosis treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics* 2020;16(3):223–31. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
55. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot Trial of High-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Research Square* 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-52778/v2>
56. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
57. Trunfio M, Salvador E, Cabodi D, et al. Anti-Xa monitoring improves low-molecular-weight heparin effectiveness in patients with SARS-CoV-2 infection. *Thrombosis Research* 2020;196:432–4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.039>
58. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML, de MQ, van der VJ. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020;59:102969. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102969>
59. Marik PE. Thiamine. *Critical Care Medicine* 2018;46(11):1869–70. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003336>
60. Biancatelli RMLC, Berrill M, Mohammed YH, Marik PE. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *Journal of Thoracic Disease* 2020;12(S1):S54–S65. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.85>
61. Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sciences* 2020;250:117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
62. Carfi A, Bernabei R, and FL. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
63. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
64. Stafford SL, Bokil NJ, Achard MES, et al. Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: emerging roles for zinc and copper. *Bioscience Reports* 2013;33(4). <https://doi.org/10.1042/bsr20130014>
65. Tays/ihotaudit. Syyhy. Potilasohje 60.00.28. [https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Ihotaudit/Syyhy_potilasohje\(11146\)](https://www.tays.fi/fi-FI/Ohjeet/Potilasohjeet/Ihotaudit/Syyhy_potilasohje(11146))

66. 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>
67. 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>
68. 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>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. 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>
73. 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>
74. Waheed S. Prophylactic Ivermectin in COVID-19 Contacts. NCT04422561. *ClinicalTrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04422561>
75. 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>
76. 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>
77. 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>
78. 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>
79. 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>
80. 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>
81. 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/>
82. 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>
83. 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/>
84. Sparavigna AC. Ivermectin for Covid-19. Working paper. *Zenodo* 2020. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3893750>
85. Ramlall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv (preprint)* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20213546>