

Ivermectine bij COVID-19 in de eerste lijn

Aanbevelingen

We raden het off-label voorschrijven van ivermectine af als behandeling voor niet-gehospitaliseerde patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 buiten onderzoeksverband, omdat er geen bewijs is dat dit een gunstig effect heeft op het aantal ziekenhuisopnamen of overlijden als gevolg van COVID-19. Ook zijn de dosering en de timing van het gebruik op dit moment nog onvoldoende onderzocht.

Samenvatting huidig bewijs

Uitgangsvraag: ivermectine voor COVID-19

Uitgangsvraag/PICO

Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk (P)?

Tabel 1. Uitwerking PICO

Patiënten	COVID-19 bevestigde of verdachte volwassenen in de eerste lijn met klachten passend bij COVID-19
Interventie	Symptomatische behandeling en ivermectine
Vergelijking	Symptomatische behandeling zonder ivermectine
Uitkomstmaten	Ziekenhuisopname (cruciale uitkomst) Overlijden (cruciale uitkomst) Duur ziekenhuisopname (belangrijke uitkomst) Complicaties bij de ziekenhuisopname (belangrijke uitkomst) Bijwerkingen (belangrijke uitkomst) Ernst van de klachten (belangrijke uitkomst) Tijd tot verdwijnen van klachten (belangrijke uitkomst)

Achtergrond

Er wordt gezocht naar een veilige en effectieve medicamenteuze behandeling voor COVID-19 bij patiënten in de eerste lijn. In dit kader wordt onder meer onderzoek verricht naar ivermectine, een anthelminthicum met *in vitro* ook een antivirale werking tegen SARS-CoV-2.

Er zijn enkele RCT's en retrospectieve studies naar ivermectine beschikbaar, maar de populatie betreft grotendeels gehospitaliseerde patiënten. Deze studies hebben momenteel nog grote methodologische beperkingen, zijn heteroog in de uitkomstmaten en tonen tegenstrijdige resultaten [[NIH-advies](#)].

Voor de eerste lijn zijn de effectiviteit en veiligheid van ivermectine bij niet-gehospitaliseerde patiënten van belang. Deze groep verschilt doorgaans van de gehospitaliseerde patiënten wat betreft leeftijd, comorbiditeit en ernst van de symptomen [Tenforde 2020, Guyatt 2011]. We beschrijven daarom uitsluitend de momenteel beschikbare onderzoeken naar ivermectine in de eerste lijn.

Methoden

Er is een systematische literatuurzoekactie naar systematische reviews, randomized controlled trials (RCT's) en observationeel onderzoek uitgevoerd in PubMed en Embase. Daarnaast is via de WHO en Google scholar gezocht naar preprints in januari 2021 (zie bijlage 1). Observationeel onderzoek werd alleen geïnccludeerd indien er een controlegroep beschikbaar was, omdat het een vergelijkende zoekvraag betreft. Geëxcludeerd werden studies zonder controlegroep of met een andere zoekvraag (bijvoorbeeld naar risicofactoren of effectiviteit van een diagnostisch algoritme), nieuwsberichten, opiniestukken en studies zonder methodebeschrijving. Bij de beoordeling van de beschikbare literatuur werd gewerkt volgens de [standaard handleiding voor richtlijnontwikkeling](#). Als cruciale uitkomsten zijn ziekenhuisopnamen en overlijden gekozen, omdat de behandeling in de eerste lijn tot doel heeft om te voorkomen dat de klachten zo ernstig worden dat opname en invasieve behandeling noodzakelijk worden. Verder zijn bijwerkingen en eventuele verkorting van de ziekteduur van belang.

Resultaten

Resultaat zoekactie

De zoekactie leverde geen geschikte systematische reviews of RCT's op over ivermectine bij COVID-19-patiënten in de eerste lijn. Er was geen observationeel onderzoek dat voldeed aan de inclusiecriteria (zie bijlage 1).

De meest voorkomende redenen voor exclusie waren:

- De onderzoekspopulatie betrof gehospitaliseerde patiënten. In de meeste studies had een (groot) deel van de patiënten ernstige klachten, die doorgaans een verwijzindicatie betekenen (zoals zuurstofbehoefte of een ARDS-beeld), waardoor de populatie niet overeenkomt met de eerstelijns patiëntengroep.
- In de onderzoeksgroep werd ivermectine gecombineerd met andere, experimentele medicatie die in Nederland niet wordt geadviseerd (zoals hydroxychloroquine). Hierdoor is er geen zuivere vergelijking te maken en komt de populatie minder goed overeen met de Nederlandse situatie.
- De controlegroep werd ook met experimentele medicatie behandeld (zoals hydroxychloroquine), waarvan de effectiviteit (nog) niet is aangetoond. Hierdoor is het mogelijk dat de controlegroep nadelig beïnvloed is.
- Er was geen controlegroep aanwezig, waardoor de effectiviteit van het middel niet kon worden vastgesteld.

Conclusie

Er is momenteel geen bewijs van voldoende kwaliteit voor de effectiviteit van ivermectine bij COVID-19-patiënten in de eerste lijn.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen

- Het is onduidelijk of ivermectine een klinisch relevant gunstig effect heeft op het aantal ziekenhuisopnames of overlijden als gevolg van COVID-19.
- Er is beperkte informatie beschikbaar over de veiligheid van ivermectine bij COVID-19-patiënten door het ontbreken van afdoende gegevens. Ook informatie over eventuele hogere doseringen ontbreekt. (zie Werking, dosering en bijwerkingen).
- Het is onduidelijk welke dosering van ivermectine effectief zou kunnen zijn (zie Werking, dosering en bijwerkingen).

Kwaliteit van bewijs

Er is momenteel geen bewijs voor de effectiviteit van ivermectine voor de behandeling van COVID-19 bij patiënten in de eerste lijn.

Waarden en voorkeuren

Wij zijn onzeker over hoe patiënten de voor- en nadelen van behandeling met ivermectine afwegen. Wij verwachten dat de afweging per patiënt kan verschillen door onder andere variatie in ernst van de ervaren klachten, comorbiditeit, mening over de bijwerkingen en persoonlijke voorkeuren op basis van de maatschappelijke beeldvorming.

Kosten

Voor ivermectine zijn de kosten circa € 4,60 per tablet van 3 mg [Bron: www.medicijnkosten.nl; 16-1-2021]. De gangbare dosering voor enkele specifieke parasitaire infecties is 150-200 microg/kg tot een maximum van 24 mg eenmalig. Hiermee bedragen de kosten tot € 36,80 per behandeling.

Aanvaardbaarheid

Het betreft een kortdurende orale behandeling waarbij wij weinig problemen verwachten met de aanvaardbaarheid. Ivermectine is niet geregistreerd voor het gebruik bij COVID-19. Hierdoor betreft het off-labelgebruik. Wij verwachten substantiële variatie in hoe patiënten dit mee laten wegen in de beslissing.

Haalbaarheid

Ivermectine is een geregistreerd geneesmiddel, waar de huisarts ervaring mee heeft voor de behandeling van scabiës. De tijd die het de behandelaar kost om de behandeling te starten is kort.

Overwegingen

Er zijn momenteel geen vergelijkende studies beschikbaar naar het gebruik van ivermectine bij een eerstelijns populatie.

Tweedelijnsstudies laten nog tegenstrijdige resultaten zien op diverse uitkomstmaten. Daarnaast zijn vele op dit moment nog niet peer-reviewed [[NIH-advies](#)]. Een recente systematische review van gepubliceerde en preprint onderzoeken includeerde acht studies uit de tweede lijn [Kalfas 2020]. Drie studies zijn preprint onderzoeken waarbij ivermectine profylactisch werd toegepast. In de overige vijf studies werd ivermectine vaak als additionele behandeling toegevoegd aan andere middelen (zoals doxycycline of dexamethason) of vergeleken met een standaardbehandeling, die verschilt van de Nederlandse situatie (bijvoorbeeld standaardbehandeling met vitamine C, vitamine D, azithromycine of antistolling).

Bij een aantal van de geïnccludeerde studies werden ook patiënten met milde klachten geïnccludeerd, of werden patiënten poliklinisch gevolgd. De studies konden voor onze zoekvraag niet worden meegenomen omdat er andere exclusiecriteria aanwezig waren (zie Resultaten zoekactie).

Voor de gehele populatie toonden de studies mogelijk effectiviteit op mortaliteit, klinisch beloop en opnameduur. De kwaliteit van bewijs was laag door een hoog risico op bias, inconsistentie en imprecisie. Ook is het vooralsnog niet duidelijk in welke fase, in welke dosering en bij welke patiënten ivermectine mogelijk wel of geen plaats zou hebben in de behandeling van COVID-19.

Aanbeveling

We raden het off-label voorschrijven van ivermectine af als behandeling voor niet-gehospitaliseerde patiënten met (een vermoeden van) COVID-19 buiten onderzoeksverband, omdat er geen bewijs is dat dit een gunstig effect heeft op het aantal ziekenhuisopnamen of overlijden als gevolg van COVID-19. Ook zijn de dosering en de timing van het gebruik op dit moment nog onvoldoende onderzocht.

Deze aanbeveling is in lijn met de huidige aanbevelingen van de SWAB (Bron: [swab.nl](https://www.swab.nl); december 2020), die ivermectine bij COVID-19-patiënten buiten onderzoeksverband afraadt.

De NIH heeft recent het advies over ivermectine gewijzigd. Momenteel raadt het instituut ivermectine af noch aan wegens gebrek aan bewijs (Bron: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov; 14 januari 2021).

Lopende RCT's

Er volgen diverse gerandomiseerde trials bij niet-gehospitaliseerde patiënten (clinicaltrials.gov).

Na publicatie van deze trials en beoordeling van de resultaten worden de adviezen zo nodig aangepast.

WERKING, DOSERING EN BIJWERKINGEN IVERMECTINE

Ivermectine is een anthelminthicum dat geïndiceerd is bij bepaalde parasitaire infecties. Naast het antiparasitair effect, laat het *in vitro* ook (kortdurend) antivirale activiteit zien tegen meerdere virussen, waarvan een deel vergelijkbaar is met het SARS-CoV-2-virus [Mudatsir 2020]. Ook tegen het SARS-CoV-2-virus is *in vitro* effectiviteit aangetoond [Caly 2020]. De reproduceerbaarheid *in vivo* staat om technische redenen ter discussie [Kalfas 2020]. Daarnaast zou, om de concentratie uit deze studie *in vivo* te bereiken, een vele malen hogere dosis nodig zijn (10-100 x de standaarddosis van de momenteel beschikbare orale medicatie) [Schmidt 2020, Lehrer 2020, Guzzi 2020].

Contra-indicaties

Er bestaan geen (relatieve) contra-indicaties voor het gebruik van ivermectine voor volwassenen.

Bijwerkingen van ivermectine bij geregistreerde indicaties

Bijwerkingen zijn afhankelijk van de behandelde indicatie/parasiet. Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn huiduitslag, maag-darmklachten (zoals diarree, misselijkheid, braken), hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid en stijging van transaminasewaarden. Zelden (bij 0,01-0,1% van de patiënten) voorbijgaande hypereosinofilie, leverfunctiestoornissen, hematurie, en zeer zelden (bij $\leq 0,01\%$ van de patiënten) TEN en SJS [Kennisbank en SmPC Ivergalen 3 mg; geraadpleegd 21-1-2021].

Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over de bijwerkingen/toxiciteit bij een 10-100 x zo hoge dosering. Bijwerkingen bij overdosering, waarbij de precieze dosering onbekend is, waren huiduitslag, oedeem of urticaria, hoofdpijn, duizeligheid, maag-darmklachten (zoals diarree, misselijkheid, braken), neurologische klachten (epileptische aanvallen, ataxie, tintelingen) en kortademigheid.

Ivermectine bindt zich selectief aan de door glutamaat gereguleerde chloride-ionkanalen die zich in de zenuw- en spiercellen bevinden. Hierdoor wordt de permeabiliteit van het celmembraan vergroot met als gevolg verlamming en dood van de parasiet. Aangezien zoogdieren geen glutamaatgereguleerde chloride-ionkanalen hebben, lijkt de toxiciteit bij mensen beperkt. Ivermectine bindt zich echter ook aan andere door ligandgereguleerde chloridekanalen, zoals de kanalen met GABA-receptoren. Toxiciteit bij hogere doseringen is dan ook moeilijk te voorspellen.

Conclusies

- De bijwerkingen van ivermectine bij de geregistreerde indicaties en doseringen zijn beperkt.
- Er is weinig informatie beschikbaar over de veiligheid van ivermectine bij COVID-19-patiënten door het ontbreken van afdoende data en gegevens over de geschikte dosering.

REFERENTIES

- Ahmed S, Karim MM, Ross AC, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* 2020;103:214-6.
- Caly L. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 2020 Jun;178:104787.
- Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. [Effectiveness of ivermectin in SARS-COV-2/COVID-19 Patients](#). *Int J of Sci* 2020;9:31-5.
- Chaccour C, Hammann F, Ramon-Garcia S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg* 2020;102:1156-7.
- Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Guo D, He S. [A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID19 patients](#). Research Square 2020; Preprint.
- Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A. [Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic](#). Research Square 2020; Preprint.
- Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1122-33.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1303-10.
- Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AW, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. [Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq](#). MedRxiv 2020; Preprint.
- Kalfas S. The therapeutic potential of ivermectin for covid-19: a systematic review of mechanisms and evidence. MedRxiv 2020; 11.30.20236570; Preprint.
- Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol* 2020;56:828-30.
- Lehrer S, Rheinstejn PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 2020;34:3023-6.
- Mudatsir M. Antiviral activity of ivermectin against SARS-CoV-2: An old-fashioned dog with a new trick - A literature review. *Scientia Pharmaceutica* 2020;88:36.
- Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. [Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial](#). Research Square 2020; Preprint.
- Schmith VD. The approved dose of ivermectin alone is not the Ideal dose for the treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:762-5.
- Soto-Becerra P, Culquichicón C, Hurtado-Roca Y, Araujo-Castillo RV. [Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru](#). MedRxiv 2020; Preprint.
- Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19 - 11 academic medical centers, United States, March-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:841-6.

BIJLAGE 1 TOTSTANDKOMING

Versiebeheer

Versie 1.0, februari 2021

Eerste oplevering

Versie 1.1, maart 2021

Correctie in het stroomdiagram op pagina 12. Het aantal artikelen na ontdebelling (zie kolom 'Identificatie') is aangepast van 75 naar 65 artikelen.

Juridische status van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zo veel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven om kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, wordt het aanbevolen om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie kan beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Financiering

Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft de totstandkoming van deze aanbeveling gefinancierd.

Zoekstrategie en selectie van literatuur

Na het vaststellen van de uitgangsvraag voerde een literatuurspecialist van het NHG een literatuursearch uit. Zie Zoekstrategie voor de zoekacties die het NHG heeft uitgevoerd. Er is in eerste instantie gezocht naar systematische reviews (SR) en (buitenlandse) richtlijnen van goede kwaliteit, die konden worden gebruikt voor de beantwoording van de uitgangsvragen. Indien er voor een uitgangsvraag een geschikte SR werd gevonden, werd een update van de literatuur uitgevoerd vanaf de sluitingsdatum van de zoekactie van deze SR. Er werd een zoekactie uitgevoerd per uitgangsvraag naar primaire onderzoeken indien er geen geschikte SR's of richtlijnen werden gevonden. De gevonden literatuur werd gescreend op basis van titel en abstract. Op basis van consensus werd de meest relevante literatuur geselecteerd en de volledige tekst van het artikel aangevraagd. De resultaten van de literatuurselectie zijn samengevat in PRISMA-stroomdiagrammen.

Beoordeling en gradering van het wetenschappelijke bewijs

Het beoordelen en graderen van het bewijs heeft plaatsgevonden met de GRADE-methode. GRADE beoordeelt de zogenoemde *body of evidence*: de verzameling van alle gevonden onderzoeken die per uitkomstmaat worden beoordeeld. De onderverdeling van de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs kent vier niveaus: hoog, redelijk, laag of zeer laag. Een hoge kwaliteit wil zeggen dat het geschatte en het werkelijke effect zeer dicht bij elkaar liggen. Naarmate de kwaliteit van bewijs lager is, neemt de onzekerheid daarover toe [tabel 2]. Voor de uitgangsvragen over interventies zijn, indien mogelijk, GRADE-profielen opgesteld op basis van een bestaande SR.

Tabel 2. Definitie kwaliteit van bewijs

Kwaliteit	Interpretatie
Hoog	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Redelijk	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

Bij het beoordelen van het verschil in effectiviteit tussen interventies is gelet op het bestaan van klinisch relevante verschillen tussen interventies.

Synthese van bewijs en opstellen van aanbevelingen

De literatuur werd samengevat en beoordeeld; vervolgens werd een concepttekst geschreven waarop de betrokkenen, alsmede enkele praktiserende huisartsen, commentaar konden leveren. De richtlijn is afgestemd met de Leidraad medicamenteuze behandeling van COVID-19 [SWAB december 2020]. De conclusies die uit de literatuur werden getrokken vormden de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. De aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van consensus.

1. Uitgangsvraag

Uitgangsvraag (PICO)	Uitkomstmaten (O)
<i>Beleid</i>	
Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk (P)?	<ul style="list-style-type: none">• Ziekenhuisopname (cruciale uitkomst)• Overlijden (cruciale uitkomst)• Duur van ziekenhuisopname (belangrijke uitkomst)• Complicaties tijdens ziekenhuisopname (belangrijke uitkomst)• Bijwerkingen (belangrijke uitkomst)• Ernst van de klachten (belangrijke uitkomst)• Tijd tot verdwijnen van klachten (belangrijke uitkomst)

2. Zoekstrategie

<p>Uitgangsvraag</p> <p>Zoekdatum</p>	<p>Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk (P)?</p> <p>11-1-2021</p>
<p>Database searched</p>	<p>PUBMED, EMBASE, Pre-prints via: google scholar en WHO</p>
<p>Zoektermen</p>	<p>Systematic Reviews PubMed</p> <p>(“COVID-19”[Supplementary Concept] OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”[Supplementary Concept] OR (“Coronavirus”[MeSH Terms] OR “Coronavirus Infections”[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[-tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR “covid 19”[tiab] OR “sars cov 2”[tiab] OR sars2[tiab] OR “ncov 2019”[tiab] OR “sars coronavirus 2”[tiab] OR “sars corona virus 2”[tiab] OR “severe acute respiratory syndrome cov 2”[tiab] OR “severe acute respiratory syndrome cov2”[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND (“2019/12”[Date - Entrez] : “3000”[Date - Entrez]) OR (“COVID-19”[Mesh] OR “SARS-CoV-2”[Mesh] OR “COVID-19 Testing”[Mesh] OR “COVID-19 Vaccines”[Mesh] OR “pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 serotherapy” [Supplementary Concept] OR “post-acute COVID-19 syndrome” [Supplementary Concept] OR “spike protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 drug treatment” [Supplementary Concept] OR “nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “mRNA-1273 vaccine” [Supplementary Concept] OR “Ad5-nCoV vaccine” [Supplementary Concept] OR “Covid-19 aAPC vaccine” [Supplementary Concept] OR “lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 stress syndrome” [Supplementary Concept] OR “ChAdOx1 COVID-19 vaccine” [Supplementary Concept] OR “COVID-19 post-intensive care syndrome” [Supplementary Concept] OR “ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR (“ORF8 protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF7a protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF6 protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF7b protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “ORF3a protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “membrane protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept] OR “envelope protein, SARS-CoV-2” [Supplementary Concept]) AND (“Ivermectin”[Mh] OR ivermectin*[tiab] OR stromectol[tiab] OR mectizan[tiab] OR eqvalan[tiab] OR ivomec[tiab] OR MK933[all fields] OR MK-933[all fields]) AND (“Meta-Analysis” [Publication Type] OR “Meta-Analysis as Topic”[Mesh] OR meta-analy*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR “Systematic Review” [Publication Type] OR systematic[sb] OR “Cochrane Database Syst Rev”[Journal] OR prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR prospero[tiab] OR ((systemati*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR structured literature[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR systematic review*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic qualitative review*[tiab] OR systematic quantitative review*[-tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematised review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematic literature review*[tiab] OR systematic integrative literature review*[tiab] OR systematically review*[tiab] OR scoping literature review*[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic integrative review*[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR Systematic integrative literature review*[tiab] OR Systematic mixed studies review*[tiab] OR Systematized literature review*[tiab] OR Systematic overview*[tiab] OR Systematic narrative review*[tiab] OR ((systemati*[tiab] OR literature[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR structured[tiab] OR comprehensive*[tiab] OR systemic*[tiab]) AND search*[tiab]) OR (Literature[ti] AND review[ti] AND (database*[tiab] OR data-base*[tiab] OR search*[tiab])) OR ((data extraction[tiab] OR data source*[tiab]) AND study selection[tiab]) OR (search strategy[tiab] AND selection criteria[tiab]) OR (data source*[tiab] AND data synthesis[tiab]) OR medline[tiab] OR pubmed[-tiab] OR embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR ((critical[ti] OR rapid[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti] OR syntheses*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[-tiab])) OR metasyntes*[tiab] OR meta-syntes*[tiab]))</p>

Zoektermen	<p>Embase</p> <p>('coronavirus disease 2019'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py) AND ('ivermectin'/exp/mj OR ivermectin*:ab,ti,kw OR stromectol:ab,ti,kw OR mectizan:ab,ti,kw OR eqvalan:ab,ti,kw OR ivomec:ab,ti,kw OR MK933:ab,ti,kw OR MK-933:ab,ti,kw OR ('ivermectin'/exp AND macrolid*:ti))</p> <p>AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp OR metaanaly*:ti,ab OR 'meta analy*':ti,ab OR metanaly*:ti,ab OR 'systematic review'/de OR 'cochrane database of systematic reviews'/jt OR prisma:ti,ab OR prospero:ti,ab OR (((systemati* OR scoping OR umbrella OR 'structured literature') NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR ((systemic* NEAR/1 review*):ti,ab) OR (((systemati* OR literature OR database* OR 'data base*') NEAR/10 search*):ti,ab) OR (((structured OR comprehensive* OR systemic*) NEAR/3 search*):ti,ab) OR (((literature NEAR/3 review*):ti,ab) AND (search*:ti,ab OR database*:ti,ab OR 'data base*':ti,ab)) OR (('data extraction':ti,ab OR 'data source*':ti,ab) AND 'study selection':ti,ab) OR ('search strategy':ti,ab AND 'selection criteria':ti,ab) OR ('data source*':ti,ab AND 'data synthesis':ti,ab) OR medline:ab OR pubmed:ab OR embase:ab OR cochrane:ab OR (((critical OR rapid) NEAR/2 (review* OR overview* OR syntheses*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR syntheses*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntheses*':ti,ab) NOT (('animal'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) NOT ('conference abstract':it OR 'editorial'/it OR 'note'/it)</p> <p>RCT's PubMed</p> <p>(("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh] OR "COVID-19 Testing"[Mesh] OR "COVID-19 Vaccines"[Mesh] OR "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept] OR "post-acute COVID-19 syndrome" [Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "nucleocapsid phosphoprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "mRNA-1273 vaccine" [Supplementary Concept] OR "Ad5-nCoV vaccine" [Supplementary Concept] OR "Covid-19 aAPC vaccine" [Supplementary Concept] OR "lentiviral minigene vaccine of COVID-19 coronavirus" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 stress syndrome" [Supplementary Concept] OR "ChAdOx1 COVID-19 vaccine" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 post-intensive care syndrome" [Supplementary Concept] OR "ORF1ab polyprotein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR ("ORF8 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF6 protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF7b protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "ORF3a protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "membrane protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept] OR "envelope protein, SARS-CoV-2" [Supplementary Concept]))</p>
------------	---

Zoektermen	<p>AND (“Ivermectin”[Mh] OR ivermectin*[tiab] OR stromectol[tiab] OR mectizan[tiab] OR eqvalan[tiab] OR ivomec[tiab] OR MK933[all fields] OR MK-933[all fields]) AND (Randomized controlled trial[pt] OR Randomized controlled trials as topic[mh] OR random*[tiab] OR rct[tiab] OR rcts[tiab] OR pragmatic-clinical-trial*[tiab] OR practical-clinical-trial*[tiab] OR non-inferiority trial*[tiab] OR noninferiority trial*[tiab] OR superiority trial*[tiab] OR equivalence clinical trial*[tiab])</p> <p>Embase</p> <p>(‘coronavirus disease 2019’/exp OR ((‘coronavirinae’/exp OR ‘coronavirus infection’/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR ‘corona virus*’:ti,ab,kw OR ‘pneumonia virus*’:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:-ti,ab,kw OR ‘covid 19’:ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR ‘corona virus*’:ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR ‘sars cov 2’:ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR ‘coronavirus*’:ti,ab,kw OR ‘corona virus*’:ti,ab,kw OR ‘ncov 2019’:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR ‘sars coronavirus 2’:ti,ab,kw OR ‘sars corona virus 2’:ti,ab,kw OR ‘severe acute respiratory syndrome cov 2’:ti,ab,kw OR ‘severe acute respiratory syndrome cov2’:ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py) AND (‘ivermectin’/exp/mj OR ivermectin*:ab,ti,kw OR stromectol:ab,ti,kw OR mectizan:ab,ti,kw OR eqvalan:ab,ti,kw OR ivomec:ab,ti,kw OR MK933:ab,ti,kw OR MK-933:ab,ti,kw OR (‘ivermectin’/exp AND macrolid*:ti)) AND (‘clinical trial’/exp OR ‘randomization’/exp OR ‘single blind procedure’/exp OR ‘double blind procedure’/exp OR ‘crossover procedure’/exp OR ‘placebo’/exp OR ‘prospective study’/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR ‘single blind’:ab,ti OR ‘double blind’:ab,ti OR ‘randomised controlled trial’:ab,ti OR ‘randomized controlled trial’/exp OR placebo*:ab,ti) NOT ((‘animal’/exp OR ‘animal experiment’/exp OR ‘animal model’/exp OR ‘nonhuman’/exp) NOT ‘human’/exp) NOT (‘conference abstract’:it OR ‘editorial’/it OR ‘note’/it)</p> <p>WHO database</p> <p>(tw:(ivermectin*) AND db:(“COVIDWHO” OR “PREPRINT-MEDRXIV” OR “ELSEVIER” OR “GREY-COVIDWHO” OR “LILACS” OR “PREPRINT-BIORXIV”))</p> <p>Via Google Scholar (aanvullend)</p> <p>intitle:”ivermectin covid19” covid 19” 2019ncov ”2019 ncov cov coronavirus ” 2019 novel new coronavirus cov” preprint*</p>
------------	---

3. PRISMA-stroomdiagram

Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk (P)?

