

Productie 53

Van: Niels Vanaken | Open Legal Advocaten <vanaken@openlegal.nl>
Aan: shirin.slabbers@vvaa.nl
Bcc: Ruth Seldenrijk <r.seldenrijk@outlook.com>, Ron Bakker <secretaris@anbb.nl>, Evert de Blok <voorzitter@anbb.nl>, Edo Sweebe <sweebe@openlegal.nl>, Pedro Kuit <pedrokuit@gmail.com>, Rob Elens <relens@centrumdepeel.nl>, Raphael Klijn <raphael.klijn@yahoo.com>
Datum: dinsdag, 9 februari 2021 15:29
Onderwerp: ANBB/Ivermectine [D100354_I22525754]

Geachte mevrouw Slabbers,

dank voor uw schriftelijke reactie. In uw brief geeft u een heldere uiteenzetting over de interne totstandkoming van het Leidraad document. Ook benadrukt u de zelfstandige rol van het NHG bij de invulling van haar behandelprotocollen. Uit uw brief begrijp ik dat het NHG zich kennelijk nog op andere bronnen baseert. Helaas bent u verder niet inhoudelijk ingegaan op de positieve werking van Ivermectine bij COVID-19, ondanks de namens cliënt aangevoerde bronnen.

Gezien de zelfstandige rol van het NHG, heb ik inmiddels ook deze laatste aangeschreven, met het verzoek om haar behandelprotocollen dienovereenkomstig aan te passen. Cliënt heeft niet de illusie dat het NHG hieraan zonder meer gevolg zal geven. Om die reden wordt thans de start van een gerechtelijk traject voorbereid, waarin onder meer de SWAB, het NHG en een of meer van de door u genoemde instanties zullen worden betrokken. Hierbij sluiten wij een (voorlopig) getuigen- en deskundigenverhoor ten overstaan van de rechtbank op korte termijn niet uit.

Namens cliënt behoud ik mij alle rechten en weren voor.

Met vriendelijke groet,

Niels Vanaken
Advocaat



Open Legal Advocaten

Beukenlaan 129
5616 VD EINDHOVEN
T: 040 - 848 01 69
F: 040 - 209 40 28
I: www.openlegal.nl

De informatie verzonden in dit e-mailbericht is strikt vertrouwelijk en uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Openbaarmaking, vermenigvuldiging, verspreiding en/of verstrekking van deze informatie aan derden is, behoudens voorafgaande schriftelijke toestemming van de verzender, niet toegestaan. Open Legal Advocaten staat niet in voor de juiste en volledige overbrenging van de inhoud van een verzonden e-mailbericht, noch voor de tijdige ontvangst daarvan. Voorts kan Open Legal Advocaten niet garanderen dat een verzonden e-mailbericht vrij is van virussen, noch dat e-mailberichten worden overgebracht zonder inbreuk of tussenkomst van onbevoegde derden. Indien een van Open Legal Advocaten afkomstig en door u ontvangen e-mailbericht niet aan u is gericht, verzoeken wij u vriendelijk doch dringend het e-mailbericht te retourneren aan de verzender en het origineel en eventuele kopieën te verwijderen en te vernietigen. Open Legal Advocaten is een handelsnaam van AKV Advocatuur B.V. Ons kantoor staat ingeschreven in het Handelsregister van de Kamer van Koophandel onder KvK nr. 53689399. Op alle opdrachten aan ons kantoor zijn onze algemene voorwaarden van toepassing. Deze voorzien in een beroepsaansprakelijkheidsbeperking in overeenstemming met onze polisvoorwaarden.

Van: "Slabbers, Shirin" <shirin.slabbers@vvaa.nl>
Datum: vrijdag, 5 februari 2021 11:24
Aan: ""info@openlegal.nl"" <info@openlegal.nl>
CC: "Slabbers, Shirin" <shirin.slabbers@vvaa.nl>
Onderwerp: 10211668 SWAB (sommatie van ANBB, uw referentie: D100354)

Geachte heer Vanaken,

Ik verwijs u naar bijgaande brief.

Met vriendelijke groet,

Mr. drs. S. Slabbers

Senior juridisch adviseur gezondheidsrecht

VvAA Juridisch Advies en Rechtsbijstand

06 83 29 82 84



VvAA | Orteliuslaan 750 | Postbus 8116 | 3503 RC | Utrecht

Samen kunnen we nog meer bereiken. Doe mee, word lid.

VvAA De stem en steun van zorgverleners

[Klik hier](#)

VvAA werkt samen met AMREF Flying Doctors aan verbetering van de gezondheidszorg in Afrika. [Doet u mee?](#)

Wij gaan zeer zorgvuldig om met uw gegevens. Ontvangt u toch ten onrechte deze mail? Dan vragen wij u ons hierover te informeren. Stichting VvAA Rechtsbijstand is statutair gevestigd in Utrecht en ingeschreven in het Handelsregister van de Kamer van K.v.K. Midden Nederland onder nummer 41182735

Productie 54

Per aangetekende brief
Nederlands Huisartsen Genootschap
t.a.v. de Raad van Bestuur
Postbus 3231
3502GE Utrecht

Advocaten
mr. N.J.P. Vanaken
mr E.E.V. Sweebe
mevr. mr. R.A. van den Berkmortel

Managing director
mevr. S. Joerawan

Praktijkondersteuner
R. Diederer

Beukenlaan 129
5616 VD Eindhoven

T 040 - 848 01 69
F 040 - 209 40 28

BTW NL850977113B01
KvK 53689399

Datum : 8 februari 2021
Onze referentie : D100354
Inzake : ANBB / Ivermectine

Geachte Raad van Bestuur,

Ons kantoor behartigt de belangen van de Algemene Nederlandse Burger Belangenvereniging (ANBB), haar 7.821 leden, haar 13.675 nieuwsbrief lezers en haar 53.973 petitieondertekenaars (via Zelfzorg COVID-19). In dit kader bericht ik u als volgt.

SWAB

Via mijn bijgevoegd schrijven d.d. 26 januari jl. (*) heb ik namens cliënt Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) verzocht om in haar behandeladviezen aan het NHG positief te adviseren over het gebruik van Ivermectine bij COVID-19.

Het is immers een bekend gegeven dat de SWAB behandeladviezen verstrekt aan het NHG en dat het NHG op haar beurt grotendeels buigt op de inhoud van deze adviezen om haar standaard behandelprotocollen in te richten. Deze standaard protocollen vormen de basis voor de behandelwijze van COVID-19 patiënten door de huisarts.

Zelfstandige besluitvorming NHG

Via haar bijgaande brief d.d. 5 februari jl. (*) heeft de SWAB inhoudelijk op mijn brief gereageerd. Haar reactie bevat een toelichting op de wijze waarop de adviezen van de SWAB aan het NHG - de SWAB kwalificeert haar Leidraad document niet als een advies - tot stand komen. Ook noemt zij de verschillende entiteiten die bij het interne adviesproces betrokken zijn.

De reden waarom ik mij namens cliënt tevens tot het NHG wend, is dat de SWAB in haar brief expliciet wijst op de zelfstandige rol die het NHG inneemt bij de opstelling van haar behandelprotocollen ten behoeve van de huisartsenpraktijken. Zo stelt de SWAB:

“De totstandkoming van behandelprotocollen, richtlijnen en leidraden binnen huisartsenpraktijk vindt plaats door de NHG. De NHG heeft haar eigen besluitvormingsprocedures om de voortschrijdende medisch-wetenschappelijke inzichten met betrekking tot de behandeling van patiënten met COVID-19 binnen de huisartsenpraktijken op een zorgvuldige en medisch-wetenschappelijk verantwoorde wijze te verwerken in haar eigen en op de huisartsenpraktijk toegespitste documenten.”



In dit kader wijst de SWAB erop dat haar Leidraad document een belangrijke bron vormt voor de afwegingen die het NHG maakt om haar protocollen al dan niet aan te passen, dit op basis van de voortschrijdende medisch-wetenschappelijke inzichten. Aldus de SWAB:

“De afwegingen die in dat verband worden gemaakt vinden plaats binnen het kader van de daarvoor geldende procedures van de NHG, waarbij het leidraad-document van de SWAB vanzelfsprekend, mede vanwege de zorgvuldige totstandkomingsprocedure, wel een belangrijke bron zal vormen.”

Deze opmerking van de SWAB impliceert dat het NHG zich, ter zake van haar protocollen ten aanzien van de behandeling van patiënten met COVID-19 binnen de huisartsenpraktijken, nog op andere bronnen baseert. Welke bronnen dit zijn, is voor cliënt niet helder. Belangrijk is in ieder geval dat het NHG hierbij zelfstandig tewerk gaat.

Positieve werking Ivermectine

In mijn brief aan de SWAB heb ik verwezen naar meerdere betrouwbare en toonaangevende internationale studies, waaruit de positieve werking van het middel Ivermectine bij COVID-19 blijkt. Ook heb ik gewezen op het toenemend gebruik van Ivermectine door (huis)artsen in meerdere andere landen, waarbij de positieve effecten van dit middel zijn gebleken. Inmiddels wordt ook in Nederland door een beperkt aantal huisartsen gebruik gemaakt van Ivermectine bij de behandeling van COVID-19. De resultaten hiervan lijken veelbelovend. Temeer gezien het hoge veiligheidsprofiel van dit middel, lijken deze feiten een basis te vormen voor het op brede schaal (off-label) toepassen van Ivermectine bij COVID-19.

De tot op heden veelgehoorde stelling dat onvoldoende data beschikbaar zouden zijn om zich een gedegen oordeel te kunnen vormen over de werking van Ivermectine bij COVID-19, gaat inmiddels aantoonbaar niet meer op. Betreurenswaardig is dat de SWAB in haar brief in het geheel niet hierop is ingegaan.

Aanpassing protocollen

De Nederlandse huisartsen blijven bijzonder terughoudend in het (off-label) gebruik van Ivermectine bij COVID-19 zolang zij hiervoor geen steun vinden in de behandelprotocollen van het NHG. Op nadrukkelijke verzoeken van patiënten aan hun huisarts om in hun geval een Ivermectine behandeling toe te passen wordt zelfs structureel niet ingegaan. Dit ondanks het feit dat het off-label gebruik van Ivermectine onder bepaalde voorwaarden gewoon is toegestaan. Hieruit volgt dan ook de noodzaak tot spoedige aanpassing van de behandelprotocollen door het NHG.

Om die reden verzoek ik het NHG om de vele beschikbare positieve onderzoeksdata omtrent het gebruik van Ivermectine bij COVID-19 in overweging te nemen en binnen een termijn van 10 dagen na heden haar behandelprotocollen dienovereenkomstig aan te passen.

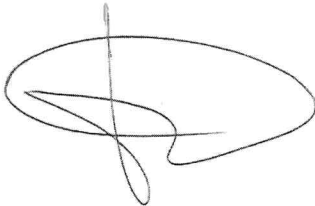
Bij gebreke hiervan heb ik opdracht van cliënt om gerechtelijke maatregelen te treffen. Hierbij wordt niet uitgesloten dat de rechtbank wordt verzocht om het doen plaatsvinden van een (voorlopig) getuigenverhoor, waarbij de door cliënt ter beschikking gestelde onderzoeksdata over het positief effect van Ivermectine bij COVID-19 centraal zullen staan.



Uw reactie zie ik tegemoet, waarvoor dank. Voor de goede orde meld ik u dat deze brief en onze vervolgcorrespondentie ongewijzigd ter kennis van de leden van cliënt, haar nieuwsbrief lezers en haar petitieondertekenaars zal worden gebracht.

Namens cliënt behoud ik mij alle rechten en wesen voor.

Met vriendelijke groet,
Open Legal Advocaten



Niels Vanaken
Advocaat

(*) Bijlagen



Productie 55

VAN BENTHEM & KEULEN

ADVOCATEN | NOTARIAAT

Open Legal Advocaten
t.a.v. de heer mr. N. Vanaken
Beukenlaan 129
5616 VD Eindhoven

uitsluitend per e-mail aan: vanaken@openlegal.nl

Utrecht, 22 februari 2021

mr. dr. W.I. Koelewijn
mr. B. Wallage
Advocaten

Archimedeslaan 61
Postbus 85005
3508 AA Utrecht
T +31 30 2595553
F +31 30 2595505

E bastiaanwallage@vbk.nl
www.vbk.nl

Onze referentie: 306214/51311491.1
Uw referentie: D100354
Betreft: NHG/ ANBB

Geachte confrère,

Tot ons wendde zich de vereniging Nederlands Huisartsen Genootschap (hierna: 'NHG') naar aanleiding van uw brief van 8 februari 2021. In deze brief verzoekt u het bestuur van het NHG haar 'behandelprotocollen' aan te passen, in die zin dat het geneesmiddel Ivermectine wordt geadviseerd bij patiënten met COVID-19. Allereerst berichten wij u dat het NHG geen 'behandelprotocollen' opstelt. Het NHG is een wetenschappelijke vereniging van huisartsen en binnen het NHG worden met inachtneming van daarvoor geldende procedures op basis van bestaande wetenschappelijke onderzoeken richtlijnen ontwikkeld die gebruikt kunnen worden door huisartsen bij de uitvoering van hun praktijk

Naast de ontwikkeling van richtlijnen in het algemeen is met inachtneming van de daarvoor binnen het NHG geldende procedure afgelopen jaar ook een richtlijn opgesteld over 'Ivermectine bij COVID-19 in de eerste lijn'. Deze richtlijn treft u aan in de [bijlage](#) bij deze brief. De conclusie op basis van deze richtlijn is dat het off-label voorschrijven van Ivermectine buiten onderzoeksverband bij COVID-19 patiënten wordt afgeraden in de huisartsenpraktijk, omdat er op dit moment onvoldoende medisch-wetenschappelijk bewijs is dat dit een gunstig behandelresultaat heeft op de patiënten en afgeleid daarvan op het aantal ziekenhuisopnamen of overlijden als gevolg van COVID-19. Ook is de dosering en de timing van het gebruik op dit moment nog onvoldoende onderzocht en er ontbreekt daarmee een noodzakelijke medisch-wetenschappelijke basis voor advisering van Ivermectine bij COVID-19 patiënten in de voornoemde richtlijn.

De richtlijn is opgesteld door een werkgroep van het NHG, bestaande uit medische wetenschappers. Voor de totstandkoming en wijzigingen van richtlijnen is namelijk een zorgvuldige procedure ingericht, waarmee de medisch-wetenschappelijke onderbouwing van de inhoud van richtlijnen worden getoetst, gevalideerd en gedragen worden door de bij de richtlijn betrokken medische-disciplines. De richtlijn is ook in lijn met de huidige aanbevelingen van de SWAB ten aanzien van de tweedelijnszorg.

Het voorgaande betekent overigens ook dat inhoudelijke wijzigingen van richtlijnen niet tot de exclusieve bevoegdheid van het bestuur van het NHG behoren. Dit maakt dat aan het verzoek c.q. de sommatie van uw cliënt reeds om die reden niet kan worden voldaan.

In uw brief wijst u daarnaast op internationale studies waaruit de positieve werking van het middel Ivermectine bij COVID-19 zou blijken. Het NHG wijst erop dat, in lijn met de door haar ingerichte zorgvuldige procedures, sprake is van een permanente heroverweging van haar richtlijnen op basis van de bestaande medisch-wetenschappelijke inzichten. Voortschrijdende medisch-wetenschappelijke inzichten, die vermeld worden in de medisch-wetenschappelijke literatuur, worden binnen de daarvoor ingerichte procedures bestudeerd en getoetst op betrouwbaarheid, validiteit en wetenschappelijke integriteit. Indien voortschrijdende wetenschappelijke inzichten en/of nieuwe publicaties daartoe aanleiding geven, wordt een richtlijn geactualiseerd. Dat geldt vanzelfsprekend ook ter zake van Ivermectine. In dat kader wordt ook gewezen op de richtlijn, alsmede de samenvatting die staat op de website van het NHG: *"Er lopen momenteel 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. Uitsluitend indien de uitkomst van deze permanente heroverweging daartoe aanleiding geeft, zal dit leiden tot inhoudelijke aanpassingen van het document"*.

Uit het voorgaande volgt dat aan het verzoek c.q. de sommatie zoals verwoord in uw brief van 8 februari 2021 niet zal worden voldaan.

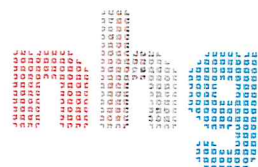
Namens het NHG behouden wij ons alle rechten en wren voor.

Hoogachtend,
mede namens Wouter Koelewijn

Bastiaan Wallage

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bastiaan Wallage', with a stylized flourish at the end.

BIJLAGE 1



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) 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 anthelminticum 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 heterogeen 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 systematisch reviews of RCT's 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 verwijsindicatie 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 gebruik. 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 zeer recent het advies over ivermectine gewijzigd. Momenteel raadt het instituut ivermectine noch 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 anthelminticum 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, slapeloosheid, 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, ag-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 chloridkanalen, 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 AG, 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, Rheinstein 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

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

Uitgangsvraag	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)?
Zoekdatum	11-1-2021
Database searched	PUBMED, EMBASE, Pre-prints via: google scholar en WHO
Zoektermen	<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 metaanaly*[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

Embase

('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 ('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 synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta syntes*':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)

RCT's

PubMed

(("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]))

Zoektermen

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])*

Embase

(‘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)*

WHO database

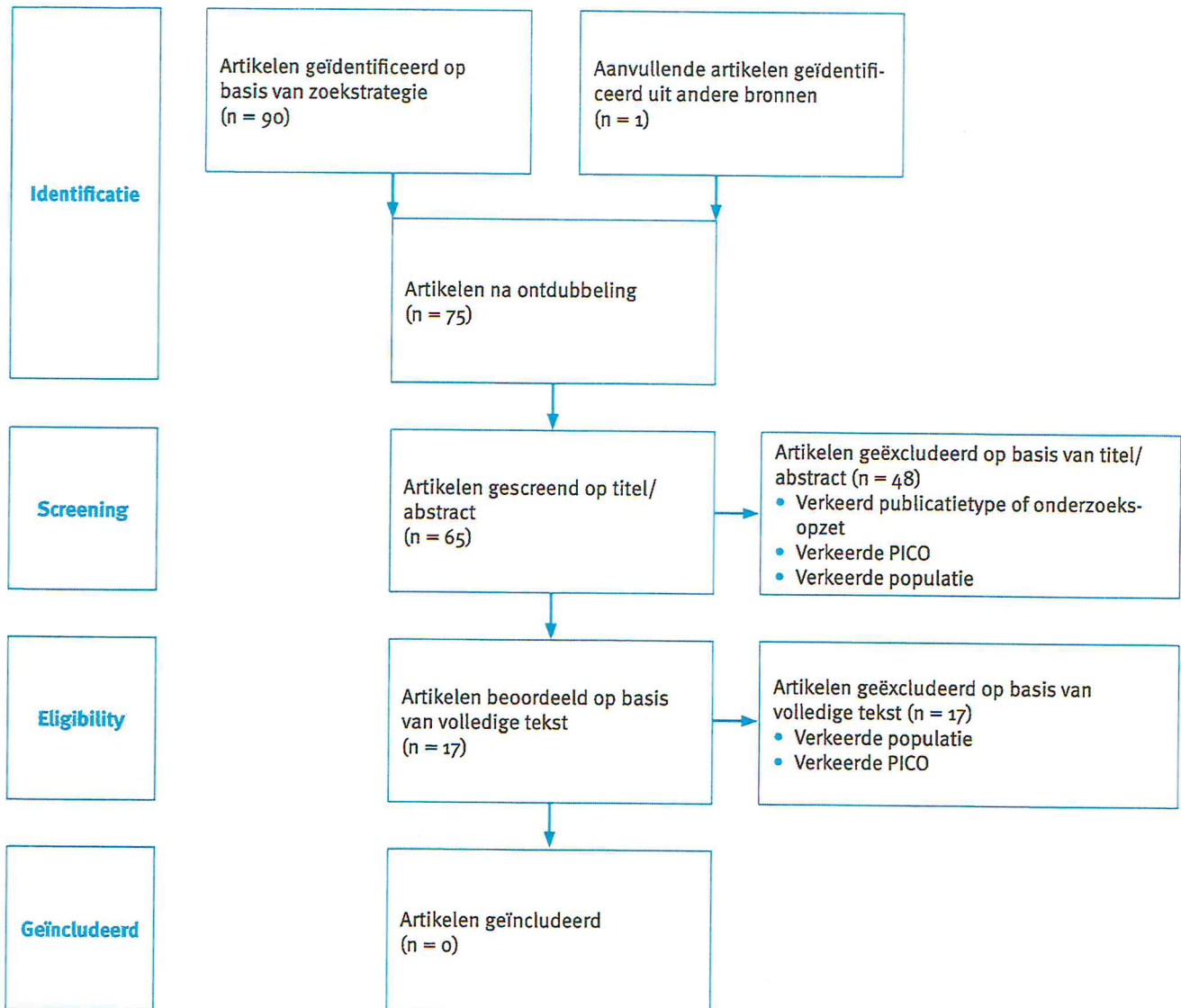
(tw:(ivermectin) AND db:(“COVIDWHO” OR “PREPRINT-MEDRXIV” OR “ELSEVIER” OR “GREY-COVIDWHO” OR “LILACS” OR “PREPRINT-BIORXIV”))*

Via Google Scholar (aanvullend)

*intitle:“ivermectin” covid19”covid 19”[2019ncov]”2019 ncov|cov|coronavirus”[”2019 novel|new coronavirus|cov” preprint**

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)?



Productie 56

Per aangetekende brief
Federatie Medisch Specialisten
t.a.v. het Bestuur
Postbus 20057
3502 LB Utrecht

Advocaten
mr. N.J.P. Vanaken
mr E.E.V. Sweebe
mevr. mr. R.A. van den Berkmortel

Managing director
mevr. S. Joerawan

Praktijkondersteuner
R. Diederer

Beukenlaan 129
5616 VD Eindhoven

T 040 - 848 01 69
F 040 - 209 40 28

BTW NL850977113B01
KvK 53689399

Datum : 19 februari 2021
Onze referentie : D100354
Inzake : ANBB / Ivermectine

Geachte Leden van het Bestuur,

Ons kantoor behartigt de belangen van de Algemene Nederlandse Burger Belangenvereniging (ANBB), haar 8.169 leden, haar 15.749 nieuwsbrief lezers en haar 54.646 petitieondertekenaars (via [Zelfzorg COVID-19](#)) die allen duiden op de positieve werking van Ivermectine bij COVID-19. In dit kader bericht ik u als volgt.

Positieve werking Ivermectine

Mogelijk heeft u vernomen dat ik recentelijk namens cliënt een brief heb gericht aan zowel de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) als het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), dit met als doel te komen tot een inhoudelijke aanpassing van de NHG-Behandelrichtlijn 'Ivermectine bij COVID-19 in de eerste lijn'.

Cliënt stelt zich immers op het standpunt dat op basis van talloze betrouwbare en toonaangevende internationale studies en het toenemend gebruik van Ivermectine door (huis)artsen in meerdere andere landen, de positieve effecten van het middel Ivermectine in de profylaxe en in de behandeling van patiënten bij COVID-19 zijn gebleken.

In de praktijk blijkt dat de Nederlandse huisartsen bijzonder terughoudend zijn in het (off-label) gebruik van Ivermectine bij COVID-19 zolang zij hiervoor geen werkelijke steun vinden in de NHG-Behandelrichtlijnen. Om die reden dient de noodzaak tot spoedige aanpassing van voornoemde NHG-Behandelrichtlijn zich aan.

SWAB Leidraad

Cliënt is bekend met het feit dat de Federatie Medisch Specialisten (FMS) via haar Kennisinstituut nauw betrokken is bij de totstandkoming van de SWAB Leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2)'. Voormelde Leidraad vormt een belangrijke bron waarop het NHG zich baseert bij de vormgeving van de Behandelrichtlijn 'Ivermectine bij COVID-19 in de eerste lijn'. Mogelijk is de FMS zelfs direct inhoudelijk betrokken bij deze Behandelrichtlijn. Bijgevolg richt ik mij namens cliënt rechtstreeks tot de FMS.



Studies

Uit bijgaande (*) 'Overzichtstabel van RCT's naar medicamenteuze behandelingen van COVID-19' leidt cliënt af dat de FMS in haar onderzoek blijkbaar slechts twee (!) klinische studies aangaande de werking van Ivermectine bij COVID-19 heeft betrokken (te weten 'Chaccour, 20202' en 'Ahmed, 2020').

Voor zover dit inderdaad het geval mocht zijn, acht cliënt dit onbegrijpelijk. Voor zover cliënt bekend, zijn er inmiddels aantoonbaar ruim 40 internationale onderzoeken naar de werking van Ivermectine bij COVID-19 verricht. Deze onderzoeken hebben bovendien allemaal de positieve effecten van Ivermectine aangetoond.

Namens cliënt verzoek ik u mij aan te geven op basis van welke criteria de FMS haar literatuuronderzoek naar relevante wetenschappelijke studies en/of artikelen in dit verband heeft uitgevoerd. Ook verzoek ik u mij toe te lichten waarom de FMS in het kader van haar onderzoek kennelijk geen acht heeft geslagen op de talloze beschikbare internationale onderzoeksresultaten.

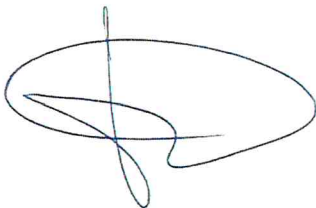
Gerechtigd traject

Thans kan ik de FMS reeds mededelen dat cliënt voornemens is om op korte termijn een gerechtelijk traject jegens (in ieder geval) het NHG aanhangig te maken, teneinde in rechte de door haar verzochte aanpassing van de betreffende NHG Richtlijn te bekomen. Hierbij is niet uitgesloten dat de rechtbank zal worden verzocht om een voorlopig getuigenverhoor te gelasten, waarbij tevens een of meerdere personen van de FMS zullen worden gehoord.

Uw reactie zie ik graag tegemoet, waarvoor dank. Voor de goede orde meld ik u dat deze brief en onze vervolgcorrespondentie ongewijzigd ter kennis van de leden van cliënt, haar nieuwsbrief lezers en haar petitieondertekenaars zal worden gebracht.

Namens cliënt behoud ik mij alle rechten en wettelijke voor.

Met vriendelijke groet,
Open Legal Advocaten



Niels Vanaken
Advocaat

Overzichtstabel van RCT's naar medicamenteuze behandelingen van COVID-19.

Deze tabel laat een overzicht zien van de gevonden klinische trials naar medicamenteuze behandeling van COVID-19. De studies staan gerangschikt op middel en datum van publicatie. De literatuur wordt maandelijks bekeken en zo nodig wordt de tabel aangevuld.

Medication/treatment	Published	1st author	Title	Journal	Status
Updated: February 16, 2021 (date search: February 11, 2021)					
A. Remdesivir					
	Dec 02, 2020	Pan et al. (WHO Solidarity Trial Consortium)	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results (also reported under 'Hydroxychloroquine', 'lopinavir' and 'Interferon β-1α')	New England Journal of Medicine	Published
	August 12, 2020	Spinner	Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	JAMA	Peer-reviewed (published)
	May 22, 2020	Beigel	Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report	The New England Journal of Medicine	Peer-reviewed (published)
	April 29, 2020	Wang	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	The Lancet	Peer-reviewed (published)
B. Corticosteroiden					
Dexamethasone					
	September 02, 2020	Tomazini	Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial	Journal of the American Medical Association	Published online
	July 17, 2020a	Horby	Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 — Preliminary Report	The New England Journal of Medicine	Peer-reviewed (published)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments			
Ivermectin Chaccour, 2020	<p><u>Type of study:</u> RCT; pilot, double-blind, placebo-controlled</p> <p><u>Setting:</u> ER of the Clínica Universidad de Navarra; July 31, 2020 - Sept 11, 2020</p> <p><u>Country:</u> Spain</p> <p><u>Source of funding:</u> Funding: ISGlobal, Barcelona Institute for Global Health and Clínica Universidad de Navarra; "JLDP reports speaker fees from Pfizer and MSD as well as research</p>	<p><u>Outpatients attending ER with symptoms compatible with COVID-19</u></p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • symptoms compatible with COVID-19 • 18-60y of age • Resident of Pamplona basin • ≤72 h of fever or cough • positive PCR for SARS-CoV-2 <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • positive IgG against SARS-CoV-2 • comorbidities considered risk factors for severe disease • COVID-19 pneumonia, as diagnosed by the attending physician and identified in a chest X-ray • Known history of ivermectin allergy • Hypersensitivity to any component of ivermectin 	<p>Ivermectine (400 mcg/kg) single oral dose or placebo</p> <p><u>Protocol:</u> The dose of ivermectin will be given using scales for tailored administration. Given that dosing is limited by the size of the tablet (3mg) the participants will receive a discrete number of tablets according to their weight band as shown in Table 1. The individual dose will range from 400 mcg/kg to a maximum of 457 mcg/kg.</p> <table border="1"> <tr> <td>Weight in kg</td> <td>Number of 3 mg tablets</td> <td>Total dose in mg</td> </tr> </table>	Weight in kg	Number of 3 mg tablets	Total dose in mg	Placebo	<p><u>Length of follow-up:</u> 28 days</p> <p><u>Loss to follow-up:</u> I: 0 C: 0</p> <p><u>Missing data:</u> Carried over from last observation; seems to concern mostly symptom data; unclear which data and whether proportions were similar between groups</p>	<p>Clinical outcomes</p> <p><u>Symptoms</u> Reported in supplement for day 1, 7, 14; described in publication: "There were no major differences in the evolution of vital signs (Table S3), inflammatory markers (C reactive protein, procalcitonin, ferritin and IL-6) and rest of laboratory parameters of patients in each group (Table S4)"</p> <p><u>Progression to severe disease or death during the trial</u> I: 0/12 C: 0/12</p> <p>Safety adverse events Total number AE /patients I: 7/12</p>	<p>Remarks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Relatively young patients (range 18-54y) • "In the analysis of the symptoms reported by patients (symptom diary), missing data was carried over from the last data available." • More females in intervention group <p>Authors conclusion: "Among patients with non-severe COVID-19 and no risk factors for severe disease receiving a single 400 mcg/kg dose of ivermectin within 72 h of fever or cough onset there was no difference in the proportion of PCR positives. There was however a marked reduction of self-reported anosmia/hyposmia, a reduction of cough and a tendency to lower viral loads and lower IgG titers which warrants assessment in larger trials."</p>
Weight in kg	Number of 3 mg tablets	Total dose in mg								
						<p>treatment because of severe AEs. The most commonly experienced AE was liver injury, which happened in 3 (25.0%) and 4 (66.7%) cases in the BRH group and the Control group, respectively. No significant difference of all kinds of AEs was observed between the BRH group and the Control group. Of note, 9 out of 13 of the AEs were defined as not related, and 4 AEs were defined as possibly not related to the treatment.</p>				



Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ahmed, 2020	<p><u>Type of study:</u> RCT [pilot, double-blind, placebo-controlled]</p> <p><u>Setting:</u> single</p> <p><u>Country:</u> Bangladesh</p>	<p>Hospitalized COVID-19 patients; disease severity unclear</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> age 18-65 years admitted to hospital within the last 7 days either fever (≥ 37.5oC); cough or sore throat 	<p>Ivermectin or in combination with doxycycline</p> <p>I: oral ivermectin alone (12 mg once daily, for 5 days)</p> <p>II: oral ivermectin alone in combination with</p>	Placebo	<p><u>Length of follow up:</u> 14 days</p> <p><u>Viral clearance:</u> Nasopharyngeal swabs were obtained to confirm the presence of SARS-CoV-2 using rRT-PCR on the day of</p>	<p>I: 3.7.108 (1.8.107 - 9.3.109)</p> <p>C: 3.3.108 (5.8.107 - 6.7.109)</p> <p>day 4</p> <p>I: 2.7.105 (1885-1.0.106)</p> <p>C: 2.2.106 (73150-3.7.107)</p> <p>day 7</p> <p>I: 2255 (938-34650)</p> <p>C: 36800 (4510-6.3.105)</p> <p>day 14</p> <p>I: 86 (0- 1235)</p> <p>C: 75 (24- 710)</p> <p>day 21</p> <p>I: 0 (0- 67)</p> <p>C: 107 (0- 183)</p> <p>Also reported: cycles threshold for gene E & Gene N on day 1, 4, 7, 14 and 21.</p> <p>Proportion of patients with seroconversion, (negative to positive condition) at day 21</p> <p>I: 12/12</p> <p>C: 12/12</p> <p>IgG titer:</p> <p>I: Index 4.7, IQR [3.5-8.9]</p> <p>C: Index 7.5, IQR [4.2-9.3]</p>	<p><u>Remarks:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> No baseline data per group provided No information about disease severity provided. Patients could be hospitalized up to 7 days before enrollment in the study; it was reported that participants were "ill on average 3.83 days before assessment", but no definition of "ill" was provided.

Productie 57

Per aangetekende brief
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Centrum Infectiebestrijding
t.a.v. de heer J. van Dissel
Postbus 1
3720 BA Bilthoven

Advocaten
mr. N.J.P. Vanaken
mr E.E.V. Sweebe
mevr. mr. R.A. van den Berkmortel

Managing director
mevr. S. Joerawan

Praktijkondersteuner
R. Diedereren

Beukenlaan 129
5616 VD Eindhoven

T 040 - 848 01 69
F 040 - 209 40 28

BTW NL850977113801
KvK 53689399

Datum : 19 februari 2021
Onze referentie : D100354
Inzake : ANBB / Ivermectine

Geachte heer Van Dissel,

Ons kantoor behartigt de belangen van de Algemene Nederlandse Burger Belangenvereniging (ANBB), haar 8.169 leden, haar 15.749 nieuwsbrief lezers en haar 54.646 petitieondertekenaars (via [Zelfzorg COVID-19](#)) die allen duiden op de positieve werking van Ivermectine bij COVID-19. In dit kader bericht ik u als volgt.

I. Ivermectine

Recentelijk heb ik namens cliënt een brief gericht aan zowel de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) als het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), dit met als doel te komen tot een inhoudelijke wijziging van de NHG-Behandelrichtlijn 'Ivermectine bij COVID-19 in de eerste lijn'.

Cliënt stelt zich immers op het standpunt dat op basis van talrijke betrouwbare en toonaangevende internationale studies en het toenemend gebruik van Ivermectine door (huis)artsen in meerdere andere landen, de positieve effecten van het middel Ivermectine in de profylaxe en in de behandeling van patiënten bij COVID-19 zijn gebleken.

In de praktijk blijkt dat de Nederlandse huisartsen bijzonder terughoudend zijn in het (off-label) voorschrijven van Ivermectine bij COVID-19 zolang zij hiervoor geen werkelijke steun vinden in de NHG-Behandelrichtlijn. Om die reden dient de noodzaak tot spoedige aanpassing van de betreffende Behandelrichtlijn zich aan.

II. Rol Cib

Als onderdeel van het RIVM verstrekt het Centrum Infectiebestrijding (Cib) in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport onderzoeksubsidies aan de SWAB. Deze subsidies zijn erop gericht om activiteiten op het vlak van infectiepreventie en infectieziektebestrijding te stimuleren. U voert persoonlijk (als enige) de directie over het Cib.

Op basis van literatuuronderzoek, heeft de SWAB de Leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2)' opgesteld. Het Clb is nauw betrokken geweest bij de opstelling van deze Leidraad, zo volgt onder meer uit de inhoud van de Leidraad en uit de eigen stellingen van de SWAB. Uit de inhoud van deze Leidraad volgt voorts dat u in het verleden, als redactielid van de Leidraad commissie van de SWAB, persoonlijk zelfs een inhoudelijke bijdrage aan de Leidraad heeft geleverd.

Voormelde Leidraad van de SWAB vormt de belangrijkste bron waarop het NHG zich baseert bij de opstelling van haar Behandelrichtlijn. Als gevolg van het feit dat 1) de SWAB in haar Leidraad adviseert tegen het (off-label) gebruik van Ivermectine bij de behandeling van COVID-19, 2) het NHG in navolging van het SWAB advies eveneens negatief over het middel adviseert in haar Behandelrichtlijn, 3) de huisartsen deze NHG-behandelrichtlijn naadloos volgen binnen hun praktijk, blijft de patiënt verstoken van een positieve behandeling met Ivermectine.

Cliënt acht het opmerkelijk dat zowel in het onderzoek van de SWAB als in het 'eigen' onderzoek van het NHG dermate weinig aandacht wordt besteed aan de overvloedige internationale onderzoeken, die allen duiden op de positieve werken van Ivermectine bij COVID-19. Zo ook bestaat geen aandacht voor de positieve resultaten die bereikt worden in een toenemend aantal landen, waaronder zelfs de Verenigde Staten. In lijn hiermee verbaast cliënt zich over de magere en moeilijk te verifiëren argumenten die zowel de SWAB als het NHG aandragen om hun negatief oordeel over Ivermectine te onderbouwen.

Nog verwonderlijker acht cliënt het feit dat de SWAB en het NHG Nederlandse artsen daarentegen positief adviseren over het gebruik van het middel Remdesivir bij COVID-19, terwijl de WHO het gebruik van dit middel vanwege de geringe effectiviteit juist expliciet heeft afgeraden. Bovendien liggen de behandelingskosten bij het middel Remdesivir vele malen hoger dan bij Ivermectine. Dit valt moeilijk te rijmen.

Cliënt stelt dat, zeker in een pandemie situatie, ieder geneesmiddel dat bij patiënten in de praktijk een positieve werking vertoont toch met beide handen dient te worden aangegrepen. Temeer gezien het hoge veiligheidsprofiel van Ivermectine en de preventieve antivirale werking die ervan uitgaat.

III. Vragen

Gezien uw directiefunctie bij het Clb als subsidieverstrekker van de SWAB en uw functie als (voormalig) redactielid van de Leidraadcommissie van de SWAB, die de Leidraad in het kader van haar adviezen aan het NHG heeft opgesteld, verneemt cliënt graag meer over uw precieze rol in het geheel.

Zo ook verneemt cliënt graag van u in hoeverre het Clb (al dan niet in opdracht van het Ministerie van VWS) specifieke instructies heeft verstrekt aan de SWAB om haar onderzoek naar de werking van Ivermectine bij COVID-19 te voeren op de wijze zoals zij heeft gedaan.

Voorts wenst cliënt graag van u te vernemen waarom de SWAB op basis van de voorliggende feiten enerzijds positief adviseert over het gebruik van een middel als Remdesivir bij COVID-19 en anderzijds negatief over het middel Ivermectine.



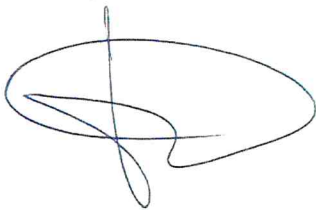
IV. Gerechtelijk traject

Thans kan ik u alvast mededelen dat cliënt voornemens is om op korte termijn een gerechtelijk traject jegens (in ieder geval) het NHG aanhangig te maken, teneinde de door haar verzochte aanpassing van de betreffende NHG Richtlijn in rechte te bekomen. Hierbij zal de rechtbank worden verzocht om een voorlopig getuigenverhoor te gelasten, in het kader waarvan u als een van de getuigen zult worden opgeroepen om ten overstaan van de rechtbank te worden gehoord.

Uw reactie zie ik graag tegemoet, waarvoor dank. Voor de goede orde meld ik u dat deze brief en onze vervolgcorrespondentie ongewijzigd ter kennis van de leden van cliënt, haar nieuwsbrief lezers en haar petitieondertekenaars zal worden gebracht.

Namens cliënt behoud ik mij alle rechten en wesen voor.

Met vriendelijke groet,
Open Legal Advocaten

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, loopy 'N' followed by a vertical line and a horizontal stroke.

Niels Vanaken
Advocaat

Productie 58

4.1.10 - Ivermectine

Ivermectine is een semisynthetisch derivaat van avermectine en wordt gebruikt bij de behandeling van parasitaire infestaties/infecties met mijten of nematoden. Over ivermectine werd eerder *in vitro* activiteit tegen SARS-CoV-2 gerapporteerd⁷⁵. Het mechanisme voor de antiparasitaire werking is bekend, voor het mechanisme van een antivirale werking bestaan verschillende hypothesen, gebaseerd op *in vitro* data.

Eerder werd dit middel als behandeling van COVID-19 al ontraden omdat alleen met een vele malen (10-100x) hogere dosis dan de standaarddosis pas de benodigde concentraties ook *in vivo* bereikt zouden kunnen worden⁷⁸.

Er zijn enkele observationele en gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd^{79,80}. Deze gepubliceerde onderzoeken hebben echter aanzienlijke methodologische beperkingen.

Daarnaast zijn er diverse andere studies die niet zijn gepeer-reviewed, of alleen verschenen in bronnen of tijdschriften die niet in de gebruikelijke online medische bibliografieën (bijvoorbeeld MEDLINE/Pubmed) zijn geïndexeerd. De redactiegroep heeft samen met het kennisinstituut van de FMS tevens een literatuuronderzoek gedaan naar de laatstgenoemde groep studies. Vele daarvan includeerden slechts kleine aantallen patiënten, lieten grote onduidelijkheid en/of gebreken zien wat betreft de gevolgde methodologie, of rapporteerden het resultaat op onduidelijke wijze. Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit gevonden (volgens GRADE methodologie).

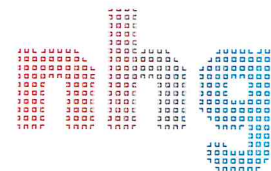
Er zijn op het internet niet gepeer-reviewde meta-analyses te vinden waarin bovengenoemde studies ook werden opgenomen, en die dan op een positief advies uitkomen. De bron van deze meta-analyses is vaak onduidelijk, en deze meta-analyses bevatten alle aanzienlijke methodologische gebreken. Bijvoorbeeld: Bij het nalopen van deze meta-analyses blijkt dat de waardering van het bewijsniveau van de afzonderlijke studies (volgens de GRADE-methodologie) niet goed is uitgevoerd, en dat ook studies en eindpunten werden meegenomen die (om diverse redenen) niet gepooled zouden mogen worden met de resultaten van andere studies.

Er kan daarom op basis van de beschikbare data geen goed onderbouwd advies worden uitgebracht om ivermectine wel of niet toe te dienen buiten studieverband omdat geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over het effect. Dit betreft de mortaliteit, voorkomen van (ernstige) ziekte, voorkomen van opname op de intensive care, duur van ziekenhuisopname, snelheid van klinische verbetering, behoefte aan respiratoire ondersteuning, en virale klaring bij patiënten met COVID-19.

Op dit moment hebben ook de richtlijnen van de WHO⁸¹, de Infectious Diseases Society of America (IDSA)⁸², als de NIH⁸³ ivermectine niet opgenomen.

Conclusie/advies: Samengevat is er op dit moment geen wetenschappelijke onderbouwing voor het (off-label) gebruik van ivermectine in de profylaxe en behandeling van COVID-19 buiten studieverband. Wanneer gegevens over effectiviteit en veiligheid uit grotere gerandomiseerde studies van goede kwaliteit beschikbaar komen, kan de plaats van dit middel beter worden vastgesteld.

Productie 59



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) 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 anthelminticum 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 systematisch reviews of RCT's 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 verwijsindicatie 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 gebruik. 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 voorsnog 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 zeer recent het advies over ivermectine gewijzigd. Momenteel raadt het instituut ivermectine noch 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, slapeloosheid, 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, ag-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 AG, 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, Rheinstein 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

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

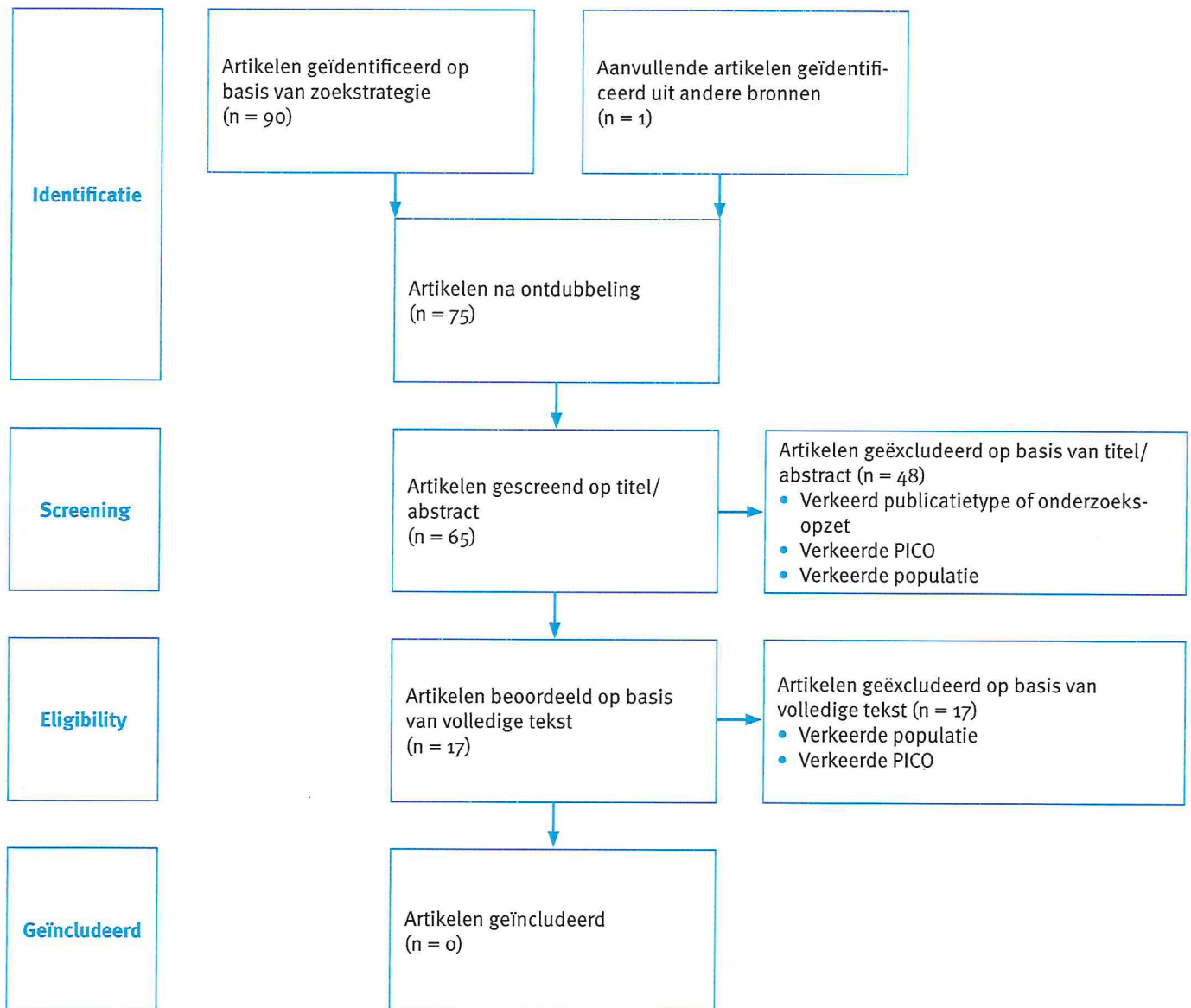
<p>Uitgangsvraag</p> <p>Zoekdatum</p>	<p>Is ivermectine naast de gebruikelijke symptomatische behandeling (I) vergeleken met alleen symptomatische behandeling (C) aan te bevelen voor de behandeling van patiënten met (vermoeden van) COVID-19 in de huisartsenpraktijk (P)?</p> <p>11-1-2021</p>
<p>Database 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 corona virus*[tiab] 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]) <i>AND ("Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR metaanaly*[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 synthes*[ti])) OR (((critical*[tiab] OR rapid*[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (search*[tiab] OR database*[tiab] OR data-base*[tiab])))) OR metasyntes*[tiab] OR meta-syntes*[tiab]))</i></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 synthes*)):ti) OR (((critical* OR rapid*) NEAR/3 (review* OR overview* OR synthes*)):ab) AND (search*:ab OR database*:ab OR 'data base*':ab)) OR metasyntes*:ti,ab OR 'meta synthes*':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]) <i>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])</i></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)</p> <p>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)) <i>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)</i></p> <p>WHO database (tw:(ivermectin*) AND db:(“COVIDWHO” OR “PREPRINT-MEDRXIV” OR “ELSEVIER” OR “GREY-COVIDWHO” OR “LILACS” OR “PREPRINT-BIORXIV”))</p> <p>Via Google Scholar (aanvullend) 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)?



Productie 60

Richtlijnen, leidraden en standp: x +

corona.nhg.org

Apps Gmail BaseNet SCO COVID-19 KvK Rabo Rol Chat - openen Mollie

nhg Nederlands Huisartsen Genootschap

Coronavirus (COVID-19)

Home Zoeken ...

Home Vaccinatie Achtergronden Diagnostiek Behandeling Nazorg Infectiepreventie Meer

Home » Richtlijnen, leidraden en standpunten

Richtlijnen, leidraden en standpunten

Algemeen

- 1. Algemeen
- 2. Samen beslissen
- 3. Infectiepreventie
- 4. Behandeling
- 5. Nazorg
- 6. Informatie van de rijksoverheid
- 7. Overige bronnen
- 8. Informatie van andere specialismen/expertgroepen

- LCI-richtlijn COVID-19
RIVM
- Overzichtspagina 'Richtlijnen, leidraden, handreikingen'
Federatie Medisch Specialisten
- Reanimatie ten tijde van COVID-19
NHG

Richtlijnen, leidraden en standp: x +

corona.nhg.org

Apps Gmail BaseNet SCO COVID-19 KvK Rabo Rol Chat - openen Mollie

Home Vaccinatie Achtergronden Diagnostiek Behandeling Nazorg Infectiepreventie Meer

Samen beslissen

Algemeen

- 1. Algemeen
- 2. Samen beslissen
- 3. Infectiepreventie
- 4. Behandeling
- 5. Nazorg
- 6. Informatie van de rijksoverheid
- 7. Overige bronnen
- 8. Informatie van andere specialismen/expertgroepen

- Leidraad thuisbehandeling versus verwijzen naar het ziekenhuis bij oudere patiënt met (verdenking op) COVID-19
NVKG, Verenso, NIV, KNMG, NHG, V&VN, KBO-PCOB, Federatie Medisch Specialisten
- Leidraad Verwijzing van de volwassen patiënt met een verstandelijke beperking en (verdenking op) COVID-19
NVAVG
- Handvat gesprekvoering met kwetsbare patiënten over behandelwensen
NHG

Infectiepreventie

- NHG-Richtlijn Infectiepreventie in de huisartsen- en verloskundigenpraktijk
- Leidraad Persoonlijke bescherming in de (poli)klinische setting vanwege SARS-CoV-2
Expertiseteam Infectiepreventie
- Overzicht Medische procedures die een infectieuze aerosol genereren (IAGP) met SARS-CoV-2

contactstrategie aanbevelen.

- Bij kinderen vanaf 4 jaar zonder vermoeden van COVID-19 wordt net als bij volwassenen (continu preventief) een chirurgisch mondneusmasker IIR aanbevolen.

Update 5 februari

Persoonlijke beschermingsmiddelen bij patiënten met (vermoeden van) COVID-19

- Bij infectie met de Britse variant van SARS-CoV-2 blijkt de viral load in de bovenste luchtwegen aanzienlijk hoger te zijn dan bij het oude (wild) type. De opgetreden mutatie in het spike-eiwit geeft waarschijnlijk een betere hechting aan de ACE2-receptor, waardoor het virus gemakkelijker de cel binnendringt, de infectieuze dosis lager wordt en de viral load hoger. Het is met de huidige kennis niet aannemelijk dat door deze mutatie de wijze van overdracht verandert: het blijft voornamelijk druppeltransmissie en niet voornamelijk aerogene transmissie.
- Vanuit de huidige wetenschappelijke inzichten op het gebied van infectiepreventie volstaat vrijwel altijd een chirurgisch mondneusmasker IIR in de zorg voor personen met (vermoeden van) COVID-19, aangezien het een druppelinfectie betreft (als onderdeel van het volledige pakket aan PBM). Het NHC sluit hierin aan bij het RIVM en de FMS.
- In enkele situaties wordt een FFP2 mondneusmasker aanbevolen of kan een FFP2 mondneusmasker overwogen worden:
 - Een goede pasvorm en juist gebruik van een mondneusmasker zijn van groot belang. De pasvorm kan een reden zijn om voor een FFP2 masker te kiezen in plaats van een chirurgisch mondneusmasker IIR (zie voor het testen van de juiste pasvorm bij [Praktisch gebruik van PBM](#)).
 - Bij aerosolvormende handelingen wordt een FFP2 masker altijd aanbevolen.
 - In situaties waarbij er mogelijk een verhoogd risico is op het vrijkomen van zeer kleine druppeltjes, zoals bij langdurige blootstelling op een korte afstand aan een hoestende patiënt met bevestigde SARS-CoV-2-infectie, is een mondneusmasker type FFP2 te overwegen.
 - Specifieke situaties op basis van lokale of persoonlijke omstandigheden kunnen een reden zijn om voor een FFP2 masker te kiezen in plaats van een chirurgisch mondneusmasker IIR.
- Een mondneusmasker is onderdeel van een pakket aan infectiepreventiemaatregelen. Iedere maatregel vraagt een goede naleving voor het bereikte effect van deze combinatie van de maatregelen en het verminderen

