

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 이버멕틴(ivermectin) 투여가 표준치료 또는 위약에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자

Intervention: 이버멕틴(ivermectin)

Comparators: Standard of Care (SOC), Placebo

Outcomes

(1) 핵심적(critical): 사망, 기계환기로의 진행(혹은 기계환기 유지 기간),

(2) 중요한(important): 입원(혹은 입원기간), 퇴원, 임상적 호전(혹은 임상적 호전에 걸린 시간), 중환자실 치료로의 진행, 중대한 이상반응

Study design: RCT

○ 권고문

3-1. 경증 또는 중등도 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. (근거수준: 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

3-2. 중증 코로나19 환자에게 이버멕틴(ivermectin) 투여에 대한 근거가 불충분하여 권고를 보류한다. (근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I, 권고 보류)

○ 이버멕틴 (ivermectin) 관련 기본 정보

이버멕틴 (ivermectin)은 기생충 감염병에 사용하는 구충제이다. 실험실 연구에서는 ivermectin이 SARS-CoV-2 바이러스 스파이크 단백질에 부착하여 세포 감염을 예방하는 효과가 있다고 보고된 바 있다.(1) 또한, ivermectin이 항염증 효과가 있어 코로나19 감염병의 후기에 유용할 수 있다는 의견도 제시되었다.(2) 이러한 실험실적 연구 결과를 바탕으로 코로나19 감염병 환자에서의 치료 효과에 대한 임상연구가 진행되었고

일부 관찰 연구에서는 효과가 있다고 보고되기도 했다.(3)

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 6월 28일 최초 검색완료(총 3,614건) 이후 3번의 검색업데이트(8월 12일, 9월 10일, 10월 10일)를 시행하여 총 112건이 검색되었다. 이번 권고문에는 9월까지의 검색결과가 반영되었다. 문헌선별과정에서 중복을 제외한 3,120건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 143편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종적으로 9편의 RCT 연구가 선택되었다.

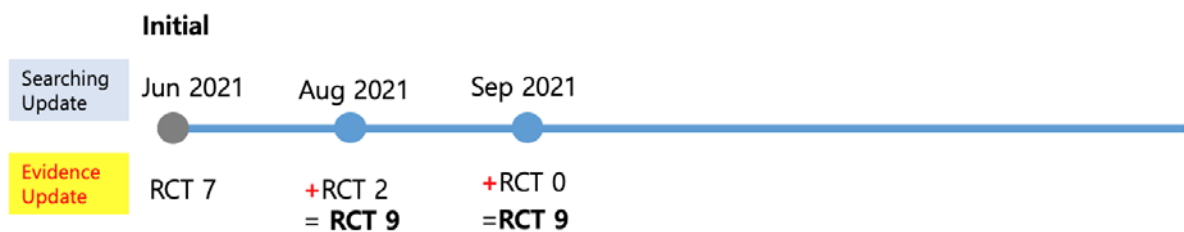


그림 1. 근거 확인 업데이트 현황

Abd-Elsalam 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 20-65세 경증 및 중등증 환자(약물 금기 환자와 임신부, 수유부, 심질환자는 제외)를 대상으로 ivermectin을 표준치료와 함께 3일간 매일 12mg 투여하는 것과 대조군(표준치료)을 비교한 연구로 중재군 82명과 대조군 82명을 대상으로 포함하고 있다.(4)

Ahmed 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18-65세 입원 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin 12 mg를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 22명과 대조군 23명을 대상으로 포함하고 있다.(5)

Okumuş 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 중증의 18세 이상 입원 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin 200 µg/Kg 를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 중재군 36명과 대조군 30명을 대상으로 포함하고 있다.(6)

López-Medina 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 경증 환자를 대상으로 ivermectin 300 µg/Kg를 매일 5일간 투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 중재군 200명과 대조군 198명을 대상으로 포함하고 있다.(7)

Samaha 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 무증상 성인 환자를 대상으로 ivermectin single dose를 체중45-64 kg은 9mg, 65-84 kg은 12 mg, 체중 85 kg 이상은 150 µg/kg 을 표준치료와 함께 경구 투여하는 것을 대조군(위약+표준치료)과 비교한 연구로 증재군 50명과 대조군 50명을 대상자로 포함하고 있다.(8)

Shahbaznejad 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 5세 초과 전연령 입원 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin single weight-based dose (0.2 mg/kg)를 투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 증재군 35명과 대조군 34명을 대상자로 포함하고 있다.(9)

Chaccour 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받고 중증이 아니며 위험 인자 없이 응급실 방문한 성인 환자를 대상으로 표준치료와 함께 ivermectin (400µg/kg) single dose를 경구투여하는 것을 대조군(표준치료)과 비교한 연구로 증재군 12명과 대조군 12명을 대상자로 포함하고 있다.(10)

Ravikirti 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상 경증 및 중등도 환자를 대상으로 ivermectin 12mg을 경구투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 증재군 32명과 대조군 57명을 대상자로 포함하고 있다.(11)

Vallejos 등(2021)의 연구는 코로나19로 진단받은 18세 이상(48kg 이상) 입원하지 않은 환자를 대상으로 ivermectin (80kg 미만 24mg, 80-110kg 36mg, 110kg 이상 48mg)을 경구투여하는 것을 대조군(위약)과 비교한 연구로 증재군 250명과 대조군 251명을 대상자로 포함하고 있다.(12)

종합된 근거 합성은 경증에서 중등도 환자, 중증 환자의 결과를 구분하여 제시하였다.

경증에서 중등도 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 8편이었다. 사망 발생 환자수(5편), 기계적 환기가 필요한 환자수(3편), 임상 개선을 보인 환자수(1편), 심각한 이상반응 발생 환자수(5편)는 ivermectin 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.72, 95%CI: 0.28, 1.85; 기계적 환기, RR 0.81, 95%CI: 0.30, 2.19; 임상개선, RR 1.04, 95%CI: 0.94, 1.15; SAE, RR 0.99, 95%CI: 0.14, 6.96). 입원기간(3편)은 ivermectin 투여군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 짧았다(입원기간, Mean difference -1.32, 95%CI: -1.57, -1.06).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): mild to moderate disease for COVID-19

Outcomes (importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with ivermectin			
Mortality (Critical)	20 per 1,000	14 per 1,000 (6 to 37)	RR 0.72 (0.28 to 1.85)	1199 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
Need for mechanical ventilation (Critical)	28 per 1,000	23 per 1,000 (8 to 62)	RR 0.81 (0.30 to 2.19)	777 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
Clinical improvement (Important)	788 per 1,000	819 per 1,000 (741 to 906)	RR 1.04 (0.94 to 1.15)	398 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
Serious adverse events (Important)	4 per 1,000	4 per 1,000 (1 to 26)	RR 0.99 (0.14 to 6.96)	1077 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
Hospitalization (Important)	85 per 1,000	34 per 1,000 (6 to 198)	RR 0.40 (0.07 to 2.32)	581 (2 studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
Duration of hospitalization (days) (Important)	The mean duration of hospitalization (days) was 0	MD 1.32 lower (1.57 lower to 1.06 lower)	-	275 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. high or unclear risk of bias in blinding

b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간

중증 코로나19 환자에 대한 근거 문헌은 1편이었다. 사망 발생 환자수, 임상 개선 환자수, 심각한 이상반응 발생 환자수에서 ivermectin 투여군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(사망, RR 0.67, 95%CI: 0.27, 1.64; 임상개선, RR 1.38, 95%CI: 0.92, 2.05; SAE, not estimable)

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table): severe disease for COVID-19

Outcomes (Importance)	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with SOC	Risk with ivermectin			
Mortality (Critical)	300 per 1,000	201 per 1,000 (81 to 492)	RR 0.67 (0.27 to 1.64)	60 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Clinical improvement (Important)	533 per 1,000	736 per 1,000 (491 to 1,000)	RR 1.38 (0.92 to 2.05)	60 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
Serious adverse events (Important)	0 per 1,000	0 per 1,000 (0 to 0)	Not estimable	60 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explanations

a. high or unclear risk of bias in randomization, concealment, and blinding

b. 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

경증 및 중등도 코로나19환자에서 ivermectin 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림을 하지 않아 비플립 위험 항목에서 1단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '낮음'이므로, 종합 근거수준은 '낮음'로 판정하였다.

중증 코로나19환자에서 ivermectin 치료에 대한 핵심적 결과변수의 근거수준(사망, 기계환기)은 눈가림, 은폐, 무작위 배정을 하지 않아 비플립 위험 항목에서 2단계 등급이 낮아졌고, 적은 표본수 및 넓은 신뢰구

간으로 인해 비정밀성 항목에서 1단계 등급을 낮춰 '매우 낮음'이므로, 종합 근거수준은 '매우 낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

Ivermectin의 효과에 대한 RCT 연구 결과를 살펴보면 사망이나 기계환기로의 진행, 임상증상 호전에 뚜렷한 이득은 없었으나 경증 또는 중등증 환자에서는 입원기간을 단축시키는 효과가 있었다. 그러나 분석에 포함된 연구들의 질 평가 상 모집인원이 적고, 눈가림이 명확하지 않으며, 정보의 선택적 보고의 편향이 있어 연구의 신뢰도가 떨어지는 문제가 있다. 따라서, 대규모 인원으로 높은 수준의 연구 설계로 된 임상연구가 이루어지기 전까지는 코로나19 환자에게 사용과 관련하여 이득에 대한 평가는 보류한다. 위해성과 관련하여 오심과 설사, 어지러움에 대한 보고가 있지만 대조군과 차이를 보이지 않아 안전성에 대해서는 수용할 수 있지만, 영유아와 임신부, 수유부에 대한 평가는 아직 없어 이들 군에 대한 안전성 평가를 판단할 수 없다.

3. 가치와 선호도

Ivermectin은 이미 기생충 감염병에 사용되고 있는 약제로 이미 임상 현장에서 경험이 풍부하여 환자들의 거부감은 낮은 상태이다. 따라서, 환자들의 입장에서는 구입과 복용이 선호될 수 있다. 국내에서는 인체 내 투약이 가능한 약제는 유통되고 있지 않아 동물용 구충제나 국외에서 약물을 직접 구입하고 있는 상황이다. 그러나 ivermectin 효과와 관련한 대부분의 연구는 연구설계의 질이 낮고, 모집 인원이 적어 치료 이득에 대한 객관적인 판단을 내릴 수 없다. 따라서 향후 보고될 질 높은 연구들의 결과에 따라 환자 및 의료진의 선호도는 달라질 것이다. 현재 영국 Oxford 대학교에서 주도하고 있는 대규모 임상연구(Platform Randomised Trial of Treatments in the Community for Epidemic and Pandemic illnesses, PRINCIPLE)에 ivermectin이 추가되었으며 이 연구 결과를 추후 살펴보아야 할 것으로 보인다.

4. 자원(비용 포함)

아직까지 ivermectin과 관련하여 치료 비용-효과 분석은 없는 상태이다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

세계보건기구 가이드라인(updated on 2021.3.31)과 호주 가이드라인(updated on 2021.10.21)에서는 아직까지 충분하지 않은 근거를 토대로 임상시험 이외 사용을 제한하고 있다. 미국 가이드라인(updated on 2021.2.11)에서는 충분한 모집 인원의 질 높은 연구가 나오기 전까진 COVID-19 환자의 치료와 관련하여 투약 여부에 대해 권고의 판단을 보류하고 있다.

6. 기타 고려사항

현재까지 보고된 임상연구를 살펴보면 ivermectin 사용 용량에 대한 표준화된 의견은 없는 상태이다. 일반적으로 기생충 감염병에 사용되는 용량으로는 항바이러스 효과가 없는 것으로 예상되기 때문에 향후 보고 될 임상연구 결과를 해석할 때 이에 대해서도 면밀히 살펴보아야 한다.(13)

참고문헌

1. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020;34(5):3023-6.
2. DiNicolantonio JJ, Barroso J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart*. 2020;7(2).
3. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021;159(1):85-92.
4. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol*. 2021.
5. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;103:214-6.
6. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İ, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):411.
7. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: a Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325(14):1426-35.
8. Samaha AA, Mouawia H, Fawaz M, Hassan H, Salami A, Bazzal AA, et al. Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon. *Viruses*. 2021;13(6).
9. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, et al. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin Ther*. 2021.
10. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral

response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;32 (no pagination)(100720).

11. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2021;24:343-50.
12. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):635.
13. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(10):1122-33.