

GUTACHTEN

Systematische Evidenzrecherche zu medikamentösen Therapien von Long COVID-assoziierten Symptomen im Off-Label-Use

Ein Gutachten der WIG2 GmbH

Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

In Auftrag gegeben von:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Eingereicht am:

31.01.2025

Autor:innen:

Josephine Thiesen

Dr. Rebekka Mumm

WIG2 GmbH

Impressum

Leipzig, März 2025

Herausgeber:

WIG2 GmbH
Wissenschaftliches Institut für
Gesundheitsökonomie und
Gesundheitssystemforschung

Vertreten durch:

Dr. Ines Weinhold, Geschäftsführerin
JProf. Dr. Dennis Häckl, Geschäftsführer
Konstantinos Mouratis, Geschäftsführer
Markt 8, 04109 Leipzig

Kontakt:

Telefon: +49 341 392940-0
E-Mail: rebekka.mumm@wig2.de

Autor:innen:

Josephine Thiesen
Dr. Rebekka Mumm
WIG2 GmbH

In Auftrag gegeben von:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Dienstsitz Bonn
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Zusammenfassung	6
1 Hintergrund	7
2 Forschungsstand und Zielstellung.....	8
3 Methodik	8
3.1 Suchstrategie.....	8
3.2 Einschlusskriterien.....	10
3.3 Studienselektion.....	10
3.4 Datenextraktion und Bewertung des Biasrisikos	11
4 Ergebnisse	12
4.1 Identifizierung und Studienselektion.....	12
4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Primärstudien	12
4.3 Bewertung des Biasrisikos	18
4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/Wirkstoffen	20
4.4.1 Antidepressiva	20
4.4.2 Aripiprazol.....	23
4.4.3 Betablocker	24
4.4.4 Glukokortikoide	27
4.4.5 Ivabradin	28
4.4.6 Metformin.....	29
4.4.7 Midodrin	29
4.4.8 Naltrexon	31
4.4.9 Nirmatrelvir/Ritonavir.....	32
4.4.10 Pyridostigmin	33
4.4.11 Statine.....	34
4.5 Eingeschlossene Reviews.....	34
5 Studien zur Prävention von Long COVID	37
6 Diskussion.....	39
6.1 Zusammenfassung und Interpretation	39
6.2 Limitationen der Recherche	41
7 Fazit	41
8 Literaturverzeichnis	43
9 Anhang	51
9.1 Literaturliste.....	51
9.2 Outcome-Parameter und Operationalisierung	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA Flowchart	12
Abbildung 2: Anzahl der Studien zu relevanten Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICO-Schema der Evidenzrecherche	9
Tabelle 2: Einschlusskriterien	10
Tabelle 3: Hauptcharakteristika der eingeschlossenen Studien	14
Tabelle 4: Bewertung des Biasrisikos für randomisierte kontrollierte (Cross-over) Studien	19
Tabelle 5: Bewertung des Biasrisikos für nicht-randomisierte Interventionsstudien	19
Tabelle 6: Vergleich der eingeschlossenen systematischen Reviews	35
Tabelle 7: Outcome Parameter und Operationalisierung der eingeschlossenen Studien	54

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BfArM	<i>Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>
BMG	<i>Bundesministerium für Gesundheit</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression of Severity</i>
DHEA	<i>Dehydroepiandrosteron</i>
DHEA-S	<i>Dehydroepiandrosteronsulfat</i>
DSST	<i>Digit Symbol Substitution Test</i>
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
FSS	<i>Fatigue Severity Scale</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HrQoL	<i>gesundheitsbezogene Lebensqualität (englisch: Health-related Quality of Life)</i>
iCPET	<i>invasiver kardiopulmonaler Belastungstest (englisch: invasive cardiopulmonary exercise test)</i>
LDN	<i>niedrigdosiertes Naltrexon (englisch: low-dose naltrexone)</i>
MCID	<i>minimal klinisch wichtige Differenz (englisch: minimum clinically important difference)</i>
ME/CFS	<i>Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom</i>
MFI	<i>Multidimensional Fatigue Inventory</i>
OIQ	<i>Orthostatic Intolerance Questionnaire</i>

PASC	<i>Post-acute sequelae of COVID-19</i>
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-I	<i>Patient Global Impression of Improvement</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
POTS	<i>posturales Tachykardiesyndrom</i>
PROMIS	<i>Patient-reported Outcomes Measurement Information System</i>
RoB2	<i>The Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized trials</i>
ROBINS-I	<i>Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
SF-36	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SUE	<i>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>
WHO	<i>Weltgesundheitsorganisation (englisch: World Health Organisation)</i>
WHO-5	<i>The World Health Organization-Five Well-being Index</i>

Zusammenfassung

Long COVID bezeichnet anhaltende gesundheitliche Folgen nach einer SARS-CoV-2-Infektion, die eine Vielzahl von Symptomen umfassen und die Lebensqualität erheblich einschränken können. Um Erkrankten den Zugang zu Arzneimitteln zu erleichtern, wurde die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use mit dem Ziel gegründet, Off-Label-Anwendungen mit verschiedenen Arzneimitteln und Wirkstoffen zur Therapie von Long COVID zu identifizieren, zu bewerten und anschließend Empfehlungen für eine Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen abzuleiten. Ziel dieses Gutachtens ist die Zusammenfassung der bestehenden Evidenz bzgl. der zur Behandlung von Long COVID ausgewählten Wirkstoffe im Off-Label-Use. In diesem Rahmen wurde eine systematische Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed zur Wirksamkeit elf ausgewählter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (Antidepressiva, Aripiprazol, Betablocker, Glukokortikoide, Ivabradin, Metformin, Midodrin, Naltrexon, Nirnatrelvir/Ritonavir, Pyridostigmin, Statine) bei Patient:innen mit Long COVID, POTS oder ME/CFS durchgeführt. Von den 1.667 identifizierten Artikeln wurden 41 Artikel (29 Primärstudien, 12 Reviews) in die Recherche eingeschlossen.

Für das Antidepressivum Vortioxetin wurde in vier Studien bei der Behandlung von Long COVID ein positiver Effekt auf kognitive Funktionen, funktionelle Beeinträchtigungen, Depressionen sowie die Lebensqualität nachgewiesen. Zudem zeigten sich bei Patient:innen mit ME/CFS durch die Behandlung mit Agomelatin Verbesserungen bei Fatigue und der Lebensqualität. Betablocker bewirkten in mehreren Studien eine Verbesserung von Dyspnoe, Lebensqualität, orthostatischen Symptomen, Depressionen sowie Parametern der Hämodynamik und Leistungsphysiologie. Die Behandlung von ME/CFS mit Hydrocortison zeigte inkonsistente Ergebnisse, zudem bewirkte Hydrocortison in einer Studie eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion. In zwei Studien zu Ivabradin waren positive Effekte auf die Herzfrequenz sowie auf die Symptomatik und die Lebensqualität von Patient:innen mit POTS zu beobachten. Midodrin zeigte sich bei Verbesserungen der orthostatischen Symptome und hämodynamischer Parameter wirksam. In einer Studie war Midodrin jedoch nur bei der Behandlung von neuropathischen POTS effektiv, bei der Behandlung von hyperadrenergem POTS waren keine positiven Effekte zu beobachten. Eine Studie zur Wirksamkeit von niedrigdosiertem Naltrexon zeigte eine deutliche Verbesserung der Symptome von Long COVID. Diese Ergebnisse werden von Studien mit niedrigerer Evidenzklasse gestützt, die ebenfalls positive Effekte auf Symptome sowie die Lebensqualität von Patient:innen mit Long COVID zeigten. Pyridostigmin bewirkte Verbesserungen von pulmonalen und hämodynamischen Parametern sowie Parametern der Leistungsphysiologie. Für die Wirkstoffgruppe der Statine sowie für Aripiprazol und Metformin wurden keine relevanten Studien identifiziert. Bei Ausweitung der Recherche um Studien, in denen Metformin während der akuten Infektion zur Prävention schwerer Verläufe verabreicht wurde, zeigten sich in diesem Zusammenhang Hinweise im Hinblick auf die Prävention von Long COVID.

Die aktuelle Evidenzlage für den Off-Label-Use von Medikamenten zur Behandlung von Long COVID ist insgesamt begrenzt, da eine umfassende Forschung bislang aussteht. Limitationen ergeben sich aus den überwiegend kleinen Stichprobengrößen sowie den Studiendesigns und der Messung der Behandlungserfolge. Dennoch zeigen Studien positive Effekte der eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zur Behandlung von Long COVID, sowohl auf objektive Parameter als auch auf subjektive, von den Patient:innen „erlebbare“ Parameter. Diese werden teilweise gestützt durch Studien mit geringerer Evidenzklasse. Obwohl für einige Wirkstoffe positive Effekte nachgewiesen wurden, sind weitere qualitativ hochwertige Studien notwendig, um robuste Aussagen zur Wirksamkeit zu treffen. Dennoch deuten die identifizierten Studien auf vielversprechende Ansätze mit dem Potential hin, die Behandlung von Patient:innen mit Long COVID weiterzuentwickeln und zu optimieren.

1 Hintergrund

Als Long COVID werden die anhaltenden gesundheitlichen Folgen bezeichnet, die im Anschluss an eine SARS-CoV-2-Infektion auftreten und durch eine vielfältige Symptomatik gekennzeichnet sind (BMG – Bundesministerium für Gesundheit, 2024). Gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO – World Health Organization) bezieht sich Long COVID auf Symptome, die bei Personen mit wahrscheinlicher oder gesicherter SARS-CoV-2 Infektion in der Regel nach 3 Monaten auftreten, mindestens 2 Monate anhalten und nicht anderweitig erklärbar sind (WHO, 2021). Eine ähnliche Definition besteht für Kinder und Jugendliche (WHO, 2023).

Zu den häufigsten Beschwerden, über die Patient:innen mit Long COVID berichten, gehören bspw. eine anhaltende Müdigkeit oder Erschöpfung und damit Symptome, die unter dem Begriff „Fatigue“ zusammengefasst werden (BMG, 2024; Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021). Weitere häufige Symptome sind Lungen- und Atembeschwerden, wie z. B. Kurzatmigkeit, kognitive Dysfunktionen sowie Herz-Kreislauf-Beschwerden, die die Lebensqualität und die Teilhabe erheblich einschränken können (Amdal et al., 2021; BMG, 2024). Hierbei ist anzumerken, dass Long COVID kein einheitliches Krankheitsbild darstellt und die Symptome sowohl seit der SARS-CoV-2-Ersterkrankung andauern als auch neu oder wiederkehrend auftreten können. Die Beschwerden können zudem in ihrer Intensität variieren und einzeln oder in Kombination auftreten (BMG, 2024). Bei einem Teil der Betroffenen entwickelt sich ein Symptomkomplex, der dem chronischen Erschöpfungssyndrom (ME/CFS – Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom) entspricht (Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022). ME/CFS tritt häufig gemeinsam mit dem sogenannten posturalen Tachykardiesyndrom (POTS) auf, das auch bei Patient:innen mit Long COVID beobachtet werden kann. Bei POTS tritt eine beschleunigte Herzfrequenz nach dem Wechsel von einer liegenden in eine aufrechte Position auf, was mit Schwindel, Benommenheit und Übelkeit einhergehen kann (BMG, 2024; RKI – Robert Koch Institut, 2023).

Die zugrundeliegenden Mechanismen von Long COVID sind bislang nicht ausreichend geklärt (RKI, 2023), weshalb die Behandlung auf die Linderung der unterschiedlichen Symptome beschränkt ist und eine Erhöhung der Lebensqualität der Betroffenen zum Ziel hat. Mit dem Ziel, den Erkrankten einen verbesserten Zugang zu Arzneimitteln zu ermöglichen, wurde im Dezember 2023 vom BMG unter Leitung von Prof. Dr. Karl Lauterbach die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use gegründet und am Bundesministerium für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angesiedelt (BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2024). Die Expertengruppe ist beauftragt, Off-Label-Anwendungen mit verschiedenen Arzneimitteln und Wirkstoffen zur Therapie von Long COVID zu identifizieren, zu bewerten und ggf. für eine Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen vorzuschlagen. Zur Unterstützung von Ärzt:innen und Betroffenen wurde im Rahmen der Expertengruppe bereits ein „Therapie-Kompass“ erarbeitet, dessen Empfehlungen sich auf bereits zugelassene Arzneimittel konzentrieren, deren Anwendung symptomorientiert im In-Label-Use stattfindet (Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use, 2024). Verordnungen von Arzneimitteln im Off-Label-Use, d. h. Arzneimittel, die eigentlich für andere Anwendungsgebiete zugelassen sind, sind in Deutschland gemäß einem Urteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 nur dann erstattungsfähig, wenn folgende drei Kriterien erfüllt sind:

- Es erfolgt die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung oder einer die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden Erkrankung.
- Es ist keine andere Therapie verfügbar.
- Es besteht aufgrund der Datenlage eine begründete Aussicht auf Behandlungserfolg (Bundessozialgericht, 2002).

Im Hinblick auf das dritte Kriterium definiert das Bundessozialgericht weitere Voraussetzungen, die zur Zulassung im Off-Label-Use gegeben sein müssen, u. a. eine klinisch relevante Wirksamkeit und ein klinisch relevanter Nutzen, der unter vertretbaren Risiken belegt ist, sowie der Konsens in einschlägigen Fachkreisen über einen voraussichtlichen Nutzen über die Wirksamkeit eines Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet (Bundessozialgericht, 2002). Das vorliegende Gutachten, welches vom BfArM am 1. Juli 2024 in Auftrag gegeben wurde, unterstützt die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use durch die Durchführung einer systematischen Evidenzrecherche für elf ausgewählte Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen (siehe Abschnitt 3.1).

2 Forschungsstand und Zielstellung

Bislang wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten zu den in Abschnitt 3.1 beschriebenen ausgewählten Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen im Off-Label Use für eine Therapie bei Patient:innen mit Long COVID veröffentlicht. Das Ziel dieses Gutachtens ist daher die Erstellung einer unabhängigen und wissenschaftlich fundierten Zusammenfassung der bestehenden Evidenz bzgl. der zur Behandlung von Long COVID ausgewählten Wirkstoffe im Off-Label-Use. Der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use soll mit dieser Evidenzrecherche eine evidenzbasierte Grundlage geliefert werden, welche Wirkstoffe bzw. Arzneimittel zur Behandlung von Long COVID-Patient:innen außerhalb der Zulassung gemäß § 35c Abs. 1 SGB V geeignet sind, um daraus Empfehlungen abzuleiten sowie die ärztliche Verordnung dieser Arzneimittel und die Erstattungsfähigkeit durch die Krankenversicherungen voranzutreiben.

3 Methodik

Das Vorgehen der systematischen Evidenzrecherche entspricht den Vorgaben für systematische Reviews gemäß dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. & Welch, V. A., 2023). Die Erstellung des Gutachtens fand zudem in Anlehnung an die Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (2023) (AWMF) statt.

3.1 Suchstrategie

Im ersten Schritt erfolgte in Abstimmung mit dem Auftraggeber die Definition der Fragestellung nach dem PICO-Schema (Higgins & Green, 2008). Die Patient:innenpopulation umfasste dabei sowohl Patient:innen mit Long COVID bzw. Post COVID als auch mit post-akuten Folgeerkrankungen (post-acute sequelae, PASC). Außerdem in die Patient:innenpopulation eingeschlossen wurden: Personen, die mit Long COVID bzw. PASC und mit ME/CFS und Fatigue diagnostiziert wurden, sowie Patient:innen mit Long COVID bzw. PASC und POTS, Long COVID bzw. PASC und Dyspnoe, und Patient:innen mit erhöhtem Risiko für Long COVID bzw. PASC (siehe Tabelle 1).

Als Interventionen wurden die nachfolgenden elf Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen durch den Auftraggeber definiert:

- Antidepressiva
- Aripiprazol
- Betablocker
- Glukokortikoide
- Ivabradin
- Metformin
- Midodrin
- Naltrexon
- Nirmatrelvir/Ritonavir
- Pyridostigmin
- Statine

Als Vergleichsgruppe dienten Patient:innen, die mit einem Placebo bzw. „best supportive care“ behandelt wurden. Verschiedene Outcomes, anhand derer die Wirksamkeit der Arzneimittel im Off-Label-Use getestet wurde, wurden festgelegt. Details zur Fragestellung im PICO-Schema finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: PICO-Schema der Evidenzrecherche

<p>P: Population (Patient:innen-population)</p>	<p>Stufe 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Long COVID / Post COVID / PASC • Long COVID / Post COVID / PASC + ME/CFS + Fatigue • Long COVID / Post COVID / PASC + POTS • Long COVID / Post COVID / PASC + Dyspnoe <p>Stufe 2</p> <p>Aufgrund von fehlender Evidenz der Klasse IIb in Stufe 1: Erweiterung der Evidenzrecherche auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • postvirales ME/CFS • postvirales POTS <p>Stufe 3</p> <p>Aufgrund fehlender Evidenz mindestens der Klasse IIb in Stufe 2: Erweiterung der Evidenzrecherche auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • ME/CFS • POTS
<p>I: Intervention (Behandlung)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Antidepressiva (Amitriptylin, Bupropion, Doxepin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin, Vortioxetin) • Aripiprazol • Betablocker • Glukokortikoide • Ivabradin • Metformin • Midodrin • Naltrexon • Nirmatrelvir/ Ritonavir • Pyridostigmin • Statine
<p>C: Comparison (Vergleich)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo-Gruppe • „best supportive care“
<p>O: Outcome (Endpunkt)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Linderung/Besserung von Symptomen und Verbesserung der Leistungsfähigkeit • Nutzen • Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) • Patient-reported outcomes (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL – Health-related Quality of Life)) • Hospitalisation (Inzidenz, Dauer) • Mortalität

Auf Basis des PICO-Schemas wurde ein Suchstring entwickelt und am 07. August 2024 in der Datenbank MEDLINE via PubMed umgesetzt. Der vollständige Suchstring ist in Anlage 1 separat aufgeführt. Referenzlisten bereits eingeschlossener Veröffentlichungen wurden nach dem Schneeballprinzip in einer Handsuche durchsucht, um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

3.2 Einschlusskriterien

Auf Grundlage der Fragestellung und des PICO-Schemas ergaben sich folgende Einschlusskriterien. Aufgrund der heterogenen Studienlage zum Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Patient:innen mit Long COVID wurden keine Einschränkungen des Studientyps getroffen.

Tabelle 2: Einschlusskriterien (Quelle: Eigene Darstellung)

Population	Patient:innen Stufe 1 <ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit Long COVID/Post-COVID gemäß WHO-Definition (Symptome innerhalb 3 Monate nach gesicherter SARS-CoV-2 Infektion, mind. 2 Monate anhaltend) Stufe 2: falls in Stufe 1 nicht mindestens Evidenz der Klasse IIb <ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit postviralem ME/CFS postvirales POTS Stufe 3: falls in Stufe 2 nicht mindestens Evidenz der Klasse IIb <ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit ME/CFS Patient:innen mit POTS Alter <ul style="list-style-type: none"> Keine Altersbeschränkung
Intervention	Behandlung von Long COVID mit mindestens einem der nachfolgenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (im Off-Label-Use) <ul style="list-style-type: none"> Antidepressiva (Amitriptylin, Bupropion, Doxepin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin, Vortioxetin) Aripiprazol Betablocker Glukokortikoide Ivabradin Metformin Midodrin Naltrexon Nirmatrelvir/ Ritonavir Pyridostigmin Statine
Comparison	Studien mit Evidenzlevel I und II Wenn möglich, Standard of Care, „best supportive care“ oder Placebo als Kontrollgruppe
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> Symptomorientiert (Linderung von Symptomen und Verbesserung der Leistungsfähigkeit) unter Verwendung geeigneter Messinstrumente und validierter Skalen (z. B. FAS, ATS-Skala, mMRC-Skala, CCCFS, Bell-Skala, Chalder-Fatigue-Skala, Kipptisch-Test) Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) Patient-reported Outcomes (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität - HrQoL) Mortalität & Hospitalisierung
Weitere Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> Alle Studientypen Alle Erscheinungsjahre Sprache: deutsch, englisch

3.3 Studienselektion

Im ersten Schritt bewerteten zwei unabhängige Reviewerinnen die mit der Suchstrategie identifizierten Artikel im Rahmen eines Titel-Abstract-Screenings gemäß der Einschlusskriterien. Ergaben sich unterschiedliche Bewertungen hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien, wurden die betreffenden

Veröffentlichungen diskutiert und eine Entscheidung zur weiteren Berücksichtigung getroffen. Im nächsten Schritt erfolgte ein Volltext-Screening, bei dem die zuvor nicht ausgeschlossenen Artikel anhand ihres Volltextes gemäß den festgelegten Kriterien bewertet und ein- bzw. ausgeschlossen wurden. Die beschriebenen Schritte wurden von jeweils zwei unabhängigen Reviewerinnen durchgeführt, um eine unabhängige, unverzerrte Sichtung der Evidenz zu gewährleisten (Barnes et al., 2022).

3.4 Datenextraktion und Bewertung des Biasrisikos

Im Weiteren wurde eine Datenextraktionstabelle entwickelt, um die relevanten Informationen aus den eingeschlossenen Studien systematisch aufzubereiten. Zwei Reviewerinnen führten die Datenextraktion unabhängig voneinander durch. Hierbei wurden folgende Punkte extrahiert:

- Allgemeine Studieninformationen
- Studiendesign
- Studienpopulation
- Intervention
- Outcomes
- Ergebnisse
- Nebenwirkungen und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die vollständige Datenextraktionstabelle ist als Anlage 2 separat verfügbar.

Außerdem wurden alle eingeschlossenen Studien mittels standardisierter, dem Studiendesign entsprechender Bewertungsinstrumente einer Bewertung des Biasrisikos unterzogen. Für randomisierte, kontrollierte (Cross-over) Studien wurde das Cochrane Tool zur Bewertung des Biasrisikos von randomisierten Studien (The Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized trials (RoB2)) (Sterne et al., 2019) und für nicht-randomisierte Interventionsstudien das ROBINS-I Bewertungstool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)) (Sterne et al., 2016), ebenfalls von Cochrane, verwendet. Die Bewertung des Biasrisikos anhand des RoB2 Tool ist in folgende fünf Domänen unterteilt, die sich auf unterschiedliche Biasformen beziehen und aus deren Bewertung sich im Anschluss die Gesamtbewertung des Biasrisikos ergibt:

- 1) Bias durch den Randomisierungsprozess
- 2) Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen
- 3) Bias durch fehlende Ergebnisdaten
- 4) Bias durch die Ergebnismessung
- 5) Bias durch die Selektion des berichteten Ergebnisses (Sterne et al., 2016).

Bei randomisierten, kontrollierten Cross-over Studien findet zudem durch eine zusätzliche Domäne S die Bewertung des Risikos von Perioden- und Carry-over-Effekten statt (Higgins, Li & Sterne, 2021). Die Bewertung des Biasrisikos für nicht-randomisierte Interventionsstudien erfolgt anhand folgender sieben Domänen, aus deren Bewertung sich im Anschluss die Gesamtbewertung des Biasrisikos ergibt:

- 1) Bias durch Confounding
- 2) Bias durch Selektion der Teilnehmer:innen für den Einschluss in die Studie
- 3) Bias durch die Klassifikation der Intervention
- 4) Bias durch Abweichungen von den vorhergesagten Interventionen
- 5) Bias durch fehlende Daten
- 6) Bias durch die Ergebnismessung
- 7) Bias durch Selektion der berichteten Ergebnisse (Sterne et al., 2016).

4 Ergebnisse

4.1 Identifizierung und Studienselektion

Die Suchstrategie identifizierte insgesamt 1.667 Artikel, die sich aus 1.631 Artikeln aus der Suche in MEDLINE via PubMed (Stand: 07.08.2024) und 36 Artikeln aus der Handsuche zusammensetzten. Nach Entfernung von 9 Duplikaten wurden 1.493 Artikel nach Screening des Titels und des Abstracts ausgeschlossen, sowie 124 weitere Artikel nach Screening des Volltextes. Insgesamt wurden demnach 42 Artikel (29 Primärstudien und 12 Reviews) eingeschlossen. Der vollständige Screening-Prozess der gestuften Recherche ist in Abbildung 1 dargestellt.

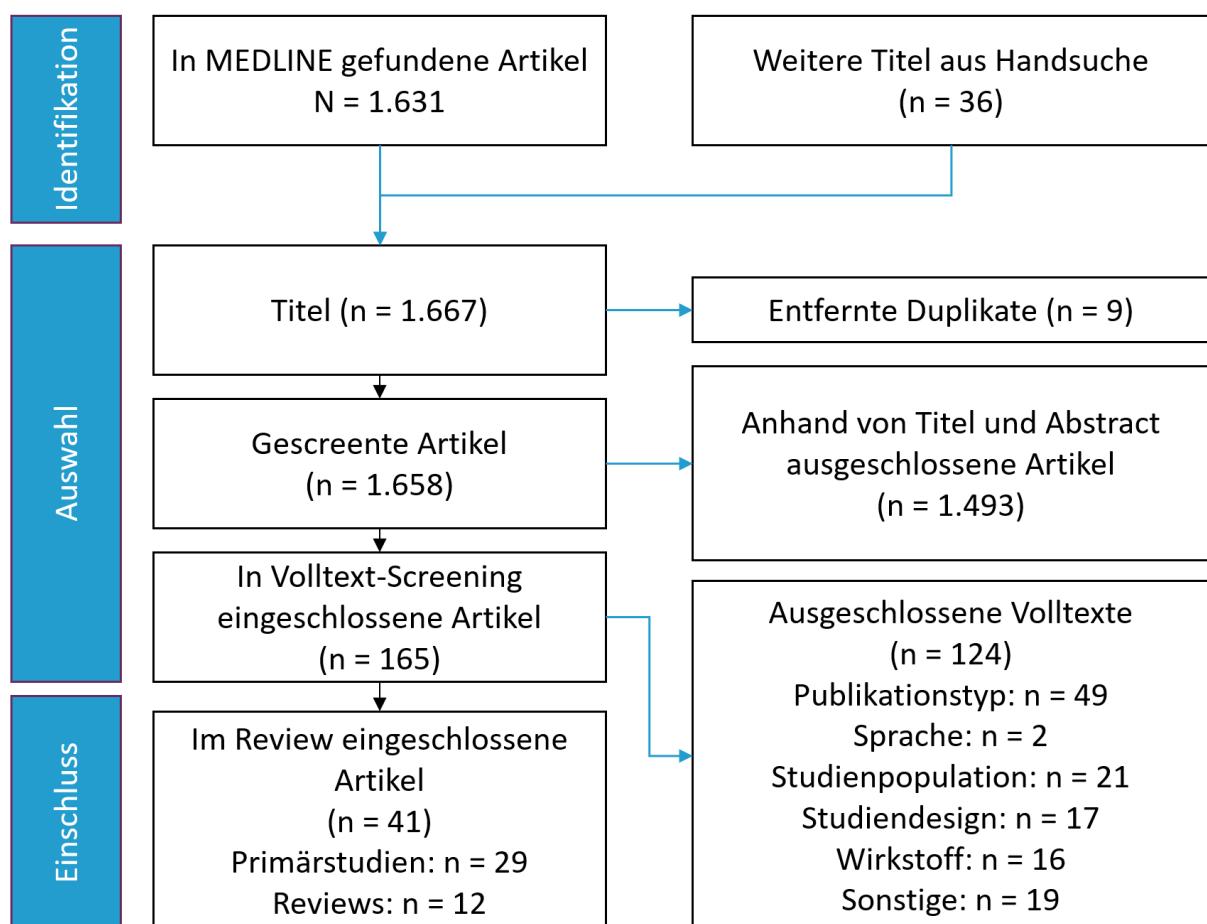


Abbildung 1: PRISMA Flowchart (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an das PRISMA Statement (Page et al., 2021))

Eine vollständige Literaturliste der eingeschlossenen Artikel befindet sich in Anhang 9.1. In den folgenden Kapiteln werden die unter den eingeschlossenen Artikeln berücksichtigten Primärstudien beschrieben. Eingeschlossene Reviews werden separat dargestellt (siehe Abschnitt 4.5).

4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Primärstudien

Von den insgesamt 29 identifizierten Studien wurden sieben Studien der Stufe 1 zugeordnet (Patient:innen mit Long COVID), eine Studie der Stufe 2 (Patient:innen mit postviralem ME/CFS oder POTS) und 21 Studien der Stufe 3 (Patient:innen mit ME/CFS oder POTS) (siehe Tabelle 3). Der Publikationszeitraum der berücksichtigten Studien erstreckt sich von 1992 bis 2024. Studien der Stufe 1 wurden

im Zeitraum von 2022 bis 2024 publiziert, Studien der Stufen 2 und 3 von 1992 bis 2023. Der Erhebungsort lag bei der Mehrheit der Studien in den USA (n = 16), insgesamt vier Studien wurden in Kanada durchgeführt. Bei drei Studien lag der Erhebungsort in England, bei jeweils einer Studie lag er in China, Südkorea, Japan, Irland, Italien, und Norwegen. Studien aus Deutschland konnten im Rahmen der Recherche nicht identifiziert werden. Die eingeschlossenen Studien umfassen Cross-over RCT (n = 11) bzw. RCT (n = 11) sowie Controlled (Cross-over) Trials (n = 3) und Prä-Post-Kohortenstudien (n = 4). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung war bei der Mehrheit der eingeschlossenen Studien der überwiegende Teil der Studienpopulation weiblich. In vier Studien wurde die Wirksamkeit der Interventionen ausschließlich an Frauen untersucht (Arnold et al., 2013; Hoeldtke, Bryner, Hoeldtke & Hobbs, 2006; Joseph et al., 2022; Smith et al., 2020). Die Wirksamkeit wurde überwiegend an erwachsenen Studienpopulationen untersucht, wobei einzelne Studien jüngere Patient:innengruppen untersuchten (Chen et al., 2011; Ross, Ocon, Medow & Stewart, 2014; Stewart, Munoz & Weldon, 2002). Die Stichprobengrößen unterschieden sich teilweise erheblich: Während ein Großteil der Studien mit eher kleinen Stichproben (< 25 Patient:innen) durchgeführt wurde (n = 12), verfügen einige wenige Studien über deutlich größere Stichproben (> 100 Patient:innen) (Badulescu et al., 2024; Geng et al., 2024; Kwan et al., 2024; Le et al., 2024; McIntyre et al., 2024). Eine detaillierte tabellarische Auflistung der erhobenen Outcomes sowie deren Operationalisierung befindet sich in Anhang 9.2.

Tabelle 3: Hauptcharakteristika der eingeschlossenen Studien

Autor:innen	Wirkstoff	Erhebungsart	Studiendesign	Studienpopulation	Alter \bar{x} (SD)	Stichprobengröße	Outcome
Stufe 1							
<i>McIntyre et al. (2024)</i>	Vortioxetin (Antidepressiva)	Kanada	RCT	Erwachsene mit Post COVID IG: 68 % w / 32 % m KG: 63,5 % w / 36,5 % m	IG: 43,65 (12,26) KG: 44,90 (12,03)	IG: n = 75 KG: n = 74	Kognitive Funktion, Depressionen, Lebensqualität
<i>Badulescu et al. (2024)</i>	Vortioxetin (Antidepressiva)	Kanada	RCT (Post-Hoc-Analyse)	Erwachsene mit Post COVID IG: 76,71 % w / 23,29 % m KG: 74,32 % w / 25,68 % m	IG: 43,84 (12,35) KG: 44,89 (12,14)	IG: n = 73 KG: n = 74	Funktionelle Beeinträchtigung
<i>Le et al. (2024)</i>	Vortioxetin (Antidepressiva)	Kanada	RCT (Post-Hoc-Analyse)	Erwachsene mit Post COVID IG: 76,71 % w / 23,29 % m KG: 74,32 % w / 25,68 % m	IG: 43,84 (12,35) KG: 44,89 (12,14)	IG: n = 73 KG: n = 74	Depressionen
<i>Kwan et al. (2024)</i>	Vortioxetin (Antidepressiva)	Kanada	RCT (Post-Hoc-Analyse)	Erwachsene mit Post COVID IG: 76,71 % w / 23,29 % m KG: 74,32 % w / 25,68 % m	IG: 43,84 (12,35) KG: 44,89 (12,14)	IG: n = 73 KG: n = 74	Kognitive Funktionen
<i>Dal Negro et al. (2022)</i>	Nebivolol (Betablocker)	Italien	Controlled Cross-over Trial	Erwachsene mit Dyspnoe nach COVID-19 Pneumonie 62,4 % w / 37,5 % m	50,5 (17,2)	n = 8	Dyspnoe, Parameter der Lungenfunktion, häodynamische Parameter
<i>O'Kelly et al. (2022)</i>	Niedrigdosiertes Naltrexon	Irland	Prä-Post-Kohortenstudie	Erwachsene mit Long COVID 76,9 % w / 23,1 % m	Median (IQR): 43,5 (33,2 – 49)	n = 38	Long COVID Symptome
<i>Geng et al. (2024)</i>	Nirmatrelvir/Ritonavir	USA	RCT	Erwachsene mit PASC IG: 59,8 % w / 40,2 % m KG: 58,5 % w / 41,5 % m	Median (IQR): IG: 44,5 (35,25 – 56) KG: 41 (31 – 45)	IG: n = 102 KG: n = 35	PASC-Symptome, häodynamische/klinische Parameter

Stufe 2							
Abdelnabi et al. (2023)	Ivabradin	USA	Prä-Post-Kohortenstudie	Erwachsene mit postviralem POTS 41,8 % w / 58,2 % m	30,5 (6,9)	n = 55	Subjektive Verbesserung von POTS, hämodynamische Parameter
Stufe 3							
Goodnick et al. (1992)	Bupropion (Antidepressiva)	USA	Prä-Post-Kohortenstudie	Erwachsene mit ME/CFS 78 % w / 22 % m	43,4 (8,1)	n = 9	Depressionen, neurochemische/immunologische Parameter
Arnold et al. (2015)	Duloxetin (Antidepressiva)	USA	RCT	Erwachsene mit ME/CFS IG: 86,7 % w / 13,3 % m KG: 86,7 % w / 13,3 % m	IG: 43 (11,8) KG: 44,3 (11)	IG: n = 30 KG: n = 30	Fatigue, Lebensqualität, Schmerzen, Angst/Depression
Stubhaug et al. (2008)	Mirtazapin (Antidepressiva)	Norwegen	(Cross-over) RCT	Erwachsene mit ME/CFS 81,9 % w / 18,1 % m	46,32 (8,75)	n = 73	Fatigue, Schweregrad der Erkrankung, Depressionen, kardiorespiratorische Fitness
Mar et al. (2014)	Sertraline (Antidepressiva)	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 95 % w / 5 % m	39 (9)	n = 39	Schweregrad der POTS-Symptome, hämodynamische Parameter
Cleare et al. (1999)	Hydrocortison (Glukokortikoide)	England	Cross-over RCT	Erwachsene mit ME/CFS 62,5 % w / 37,5 % m	ø 35,3 Jahre (range 19-58)	n = 32	Fatigue, Grad der Beeinträchtigung, psychiatrische Symptome, klinische Parameter
Cleare et al. (2001)	Hydrocortison (Glukokortikoide)	England	Cross-over RCT	Erwachsene mit ME/CFS 63 % w / 38 % m	35,3 (11,6)	n = 32	Leptin-Spiegel
Cleare et al. (2004)	Hydrocortison (Glukokortikoide)	England	Cross-over RCT	Erwachsene mit ME/CFS 62,5 % w / 37,5 % m	31,6 (2,3)	n = 16	Hormonelle Parameter
McKenzie et al. (1998)	Hydrocortison (Glukokortikoide)	USA	RCT	Erwachsene mit ME/CFS IG: 82,9 % w / 17,1 % m	IG: 36,7 (7,2) KG: 83,3 (7,5)	IG: n = 35 KG: n = 35	Wohlbefinden, Stimmung, psychische Belastung, subjektiver Gesundheitsstatus

<i>Raj et al. (2009)</i>	Pyridostigmin	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 82 % w / 18 % m	37 (11)	n = 17	Hämodynamische Parameter
<i>Joseph et al. (2022)</i>	Pyridostigmin	USA	RCT	Erwachsene mit ME/CFS 100 % w / 0 % m	IG: 40 (16) KG: 40 (11)	IG: n = 23 KG: n = 16	Körperliche Leistungsfähigkeit, hämodynamische Parameter
<i>Moon et al. (2018)</i>	Bisoprolol, Propranolol (Betablocker), Pyridostigmin	Südkorea	RCT	Erwachsene mit POTS 53,3 % w / 33,7 % m	Gesamt: 33 (12,7)	IG1: n = 19 IG2: n = 17 IG3: n = 18 IG4: n = 23	Schweregrad der POTS-Symptome, Depressionen, Lebensqualität
<i>Stewart et al. (2002)</i>	Esmolol (Betablocker)	USA	Prä-Post-Kohortenstudie	Jugendliche mit POTS 79 % w / 21 % m	13 – 19 (Median: 16,8)	n = 14	Hämodynamische Parameter
<i>Abe et al. (2000)</i>	Propranolol, Atenolol (Betablocker)	Japan	Controlled Trial	Erwachsene mit POTS IG: 80 % w / 20 % m KG: „age-matched controls“	IG: 19,7 (range: 15 – 28) KG: k. A.	IG: n = 7 KG: n = 10	Orthostatische Reaktion, hämodynamische Parameter
<i>Smith et al. (2020)</i>	Propranolol (Betablocker)	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 100 % w / 0 % m	32 (2)	n = 19	Schweregrad der POTS-Symptome, hämodynamische Parameter
<i>Raj et al. (2005)</i>	Propranolol (Betablocker)	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 91 % w / 9 % m	34 (10)	n = 54	Schweregrad der POTS-Symptome, hämodynamische Parameter
<i>Fu et al. (2011)</i>	Propranolol (Betablocker)	USA	Controlled Trial	Erwachsene mit POTS 94,7 % w / 5,3 % m	IG: 27 (9) KG: 27 (9)	IG: n = 9 KG: n = 10	Lebensqualität, hämodynamische/klinische Parameter
<i>Arnold et al. (2013)</i>	Propranolol, Metoprolol (Betablocker)	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 100 % w / 0 % m	IG1: ø (SEM) 32 (2) IG2: ø (SEM) 29 (5)	IG1: n = 11 IG2: n = 5	Körperliche Leistungsfähigkeit, hämodynamische Parameter
<i>Chen et al. (2011)</i>	Metoprolol (Betablocker), Midodrin	China	RCT	Kinder mit POTS 58,5 % w / 41,5 % m	IG1: 12,5 (2,2) IG2: 12,4 (1,9) KG: 11,5 (3,1)	IG1: n = 19 IG2: n = 19 KG: n = 15	POTS-Symptome, hämodynamische Parameter

Hoeldtke et al. (2006)	Midodrin	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 100 % w / 0 % m	Ø 36,7	n = 10	Hämodynamische Parameter
Ross et al. (2014)	Midodrin	USA	Cross-over RCT	Kinder/Jugendliche/junge Erwachsene mit POTS 75 % w / 25 % m	Range: 12 – 20 Jahre	n = 20	Hämodynamische Parameter
Taub et al. (2021)	Ivabradin	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit POTS 95,5 % w / 0,5 % m	33,9 (11,7)	n = 22	Lebensqualität, häodynamische/klinische Parameter

Anmerkungen: SD: Standard deviation; RCT: Randomized controlled trial; w: weiblich; m: männlich; IG: Interventionsgruppe; KG: Kontrollgruppe

Abbildung 2 zeigt die Anzahl der Studien, in denen relevante Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen untersucht wurden, aufgeteilt nach der jeweiligen Stufe, der die Studien zugeordnet werden. Am häufigsten wurden Betablocker untersucht ($n = 11$), gefolgt von Antidepressiva ($n = 8$) und Glukokortikoiden ($n = 4$). Für die Wirkstoffgruppe der Statine sowie für die Wirkstoffe Aripiprazol und Metformin wurden keine Studien identifiziert.

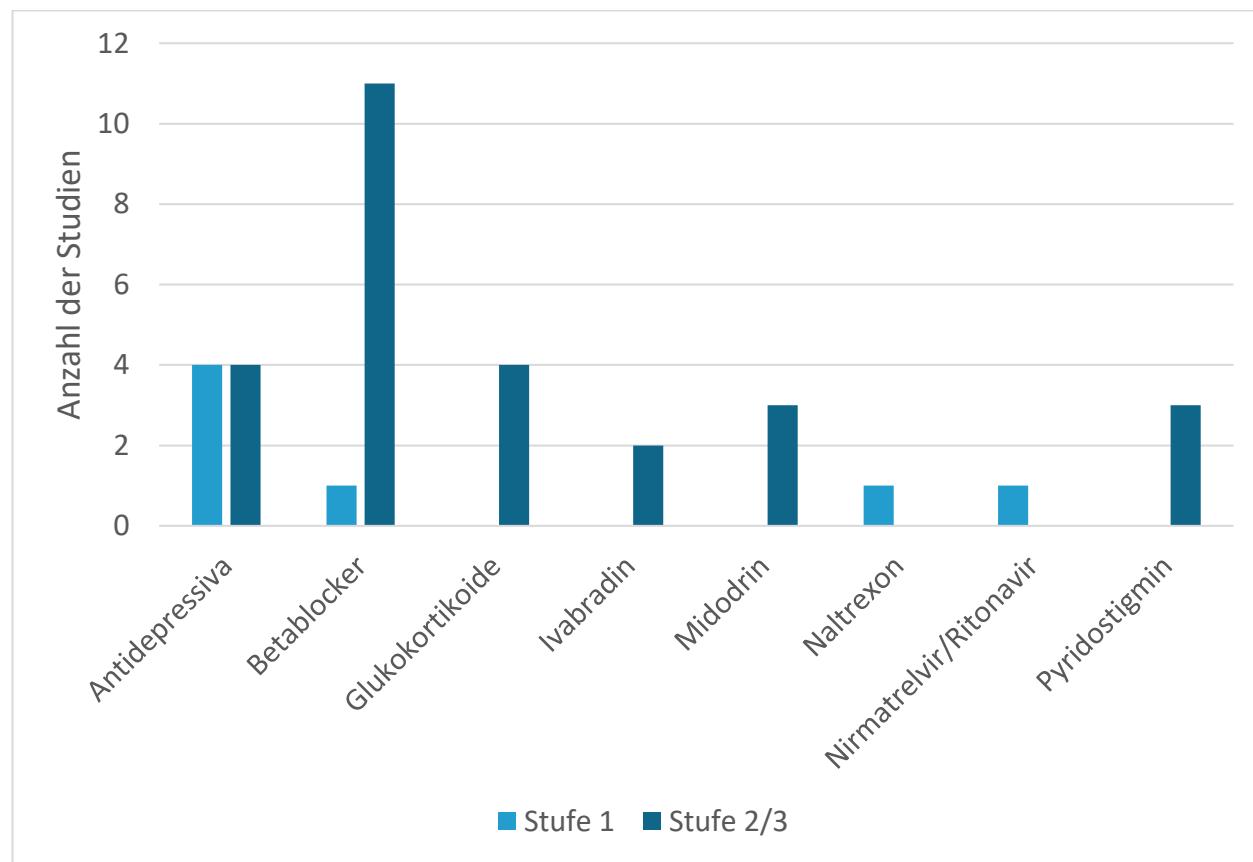


Abbildung 2: Anzahl der Studien zu relevanten Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen (Quelle: Eigene Darstellung)

4.3 Bewertung des Biasrisikos

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Bewertungen der einzelnen Domänen hinsichtlich des Biasrisikos der jeweiligen Studie in Abhängigkeit ihres Designs. Tabelle 4 zeigt die Bewertung randomisierter und kontrollierter (Cross-over) Studien anhand des RoB2 Tools (Sterne et al., 2019), während Tabelle 5 die Bewertung nicht-randomisierter Interventionsstudien anhand des ROBINS-I Tools zeigt (Sterne et al., 2016). In Bezug auf das Biasrisiko für randomisierte kontrollierte Studien bedeuten grün bzw. gelb markierte Bereiche ein niedriges Biasrisiko bzw. einige Bedenken hinsichtlich des Biasrisikos in der jeweiligen Domäne, während rot markierte Bereiche für ein hohes Risiko für Bias stehen. Hinsichtlich der Bewertung des Biasrisikos für nicht-randomisierte Interventionsstudien stehen folgende fünf Optionen zur Verfügung: Niedriges Biasrisiko (grün), moderates Biasrisiko (gelb), schwerwiegendes Biasrisiko (orange) sowie kritisches Biasrisiko (rot).

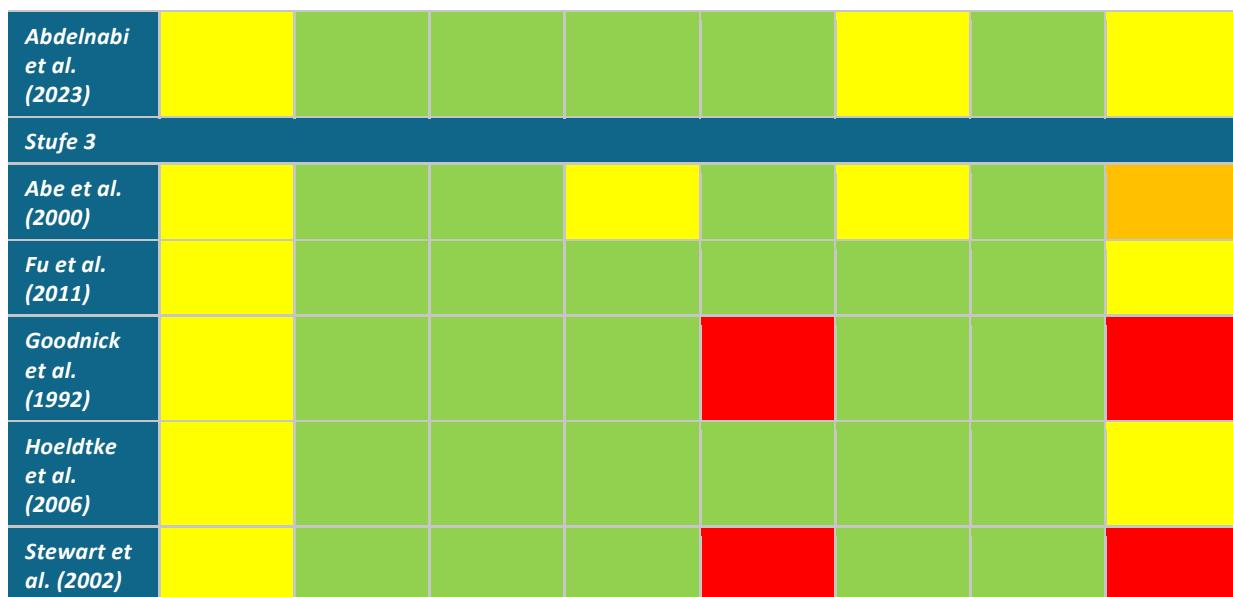
Tabelle 4: Bewertung des Biasrisikos für randomisierte kontrollierte (Cross-over) Studien (Sterne et al., 2019)

	Domäne 1	Domäne S	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Gesamt-bias
Stufe 1							
<i>McIntyre et al. (2024)</i>							
<i>Badulescu et al. (2024)</i>							
<i>Le et al. (2024)</i>							
<i>Kwan et al. (2024)</i>							
<i>Geng et al. (2024)</i>							
Stufe 3							
<i>Arnold et al. (2015)</i>							
<i>Arnold et al. (2013)</i>							
<i>Chen et al. (2011)</i>							
<i>Cleare et al. (1999)</i>							
<i>Cleare et al. (2001)</i>							
<i>Cleare et al. (2004)</i>							
<i>Joseph et al. (2022)</i>							
<i>Mar et al. (2014)</i>							
<i>McKenzie et al. (1998)</i>							
<i>Moon et al. (2018)</i>							
<i>Raj et al. (2005)</i>							
<i>Raj et al. (2009)</i>							
<i>Ross et al. (2014)</i>							
<i>Smith et al. (2020)</i>							
<i>Stubhaug et al. (2008)</i>							
<i>Taub et al. (2021)</i>							

Anmerkungen: Domäne 1: Bias durch den Randomisierungsprozess; Domäne S: Bias durch Perioden- und Carry-over-Effekte (grau = nicht zutreffend für RCT); Domäne 2: Bias durch Abweichungen von den vorhergesehenen Interventionen; Domäne 3: Bias durch fehlende Daten; Domäne 4: Bias durch die Ergebnismessung; Domäne 5: Bias durch Selektion der berichteten Ergebnisse.

Tabelle 5: Bewertung des Biasrisikos für nicht-randomisierte Interventionsstudien (Sterne et al., 2016)

	Domäne 1	Domäne 2	Domäne 3	Domäne 4	Domäne 5	Domäne 6	Domäne 7	Gesamt-bias
Stufe 1								
<i>Dal Negro et al. (2022)</i>								
<i>O'Kelly et al. (2022)</i>								
Stufe 2								



Anmerkungen: Domäne 1: Bias durch Confounding; Domäne 2: Bias durch Selektion der Teilnehmer:innen für den Einschluss in die Studie; Domäne 3: Bias durch die Klassifikation der Interventionen; Domäne 4: Bias durch Abweichungen von den vorhergesehenen Interventionen; Domäne 5: Bias durch fehlende Daten; Domäne 6: Bias durch die Ergebnismessung; Domäne 7: Bias durch Selektion der berichteten Ergebnisse.

4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/Wirkstoffen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu dem jeweiligen Wirkstoff bzw. der jeweiligen Wirkstoffgruppe vorgestellt.

4.4.1 Antidepressiva

Stufe 1

- McIntyre et al. (2024): **Vortioxetin**
- Badulescu et al. (2024): **Vortioxetin**
- Le et al. (2024): **Vortioxetin**
- Kwan et al. (2024): **Vortioxetin**

Stufe 3

- Arnold et al. (2015): **Duloxetin**
- Mar et al. (2014): **Sertraline**
- Stubhaug et al. (2008): **Mirtazipin**
- Goodnick et al. (1992): **Bupropion**

Für die Wirkstoffgruppe der Antidepressiva wurden im Rahmen der Recherche insgesamt acht Studien identifiziert. Vier Studien untersuchten die Wirksamkeit von Vortioxetin bei Patient:innen mit Long COVID. Hierbei ist anzumerken, dass Badulescu et al. (2024), Le et al. (2024) und Kwan et al. (2024) als Post-hoc-Analysen auf der Datengrundlage von McIntyre et al. (2024) basieren und keine zusätzlichen klinischen Studien darstellen.

In der Studie von McIntyre et al. (2024) wurde die Wirksamkeit von **Vortioxetin** in einer achtwöchigen, randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Insgesamt wurden 149 Patient:innen mit Long COVID in zwei Gruppen randomisiert: 75 erhielten 5-20 mg Vortioxetin täglich, 74 erhielten ein Placebo. Primärer Outcome war die Verbesserung der kognitiven Funktion, gemessen mit dem Digit Symbol Substitution Test (DSST). Während bei diesem Modell nach acht Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten waren, zeigte sich bei Adjustierung nach soziodemografischen Variablen, Depressionssymptomen und DSST-Baseline-Scores ein signifikanter Unterschied zugunsten der Vortioxetin-Gruppe ($p = 0,028$). Sekundäre Outcomes umfassten Depressionssymptome gemäß dem Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item) (Self-Report) (QIDS-SR-16) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem The World Health Organization-Five Well-Being Index (WHO-5). Hierbei zeigte Vortioxetin im Vergleich zur Behandlung mittels Placebo signifikante Verbesserungen bei depressiven Symptomen ($p = 0,026$) und HRQoL ($p = 0,004$). 26,8 % der Patient:innen der Vortioxetin-Gruppe und 22,1 % der Placebo-Gruppe berichteten von Nebenwirkungen, wobei diese meist mild und moderat waren. Wenngleich keine SUE beobachtet wurden, brachen drei Patient:innen die Behandlung mit Vortioxetin ab (McIntyre et al., 2024).

Drei Post-hoc-Analysen von McIntyre et al. (2024) untersuchten die Wirksamkeit von **Vortioxetin** bei der Behandlung verschiedener Symptome im Zusammenhang mit Long COVID (Badulescu et al., 2024; Kwan et al., 2024; Le et al., 2024). Die Analyse von Badulescu et al. (2024) zeigte, dass Vortioxetin im Vergleich zu Placebo zu signifikanten Verbesserungen in den psychosozialen Funktionsbereichen Arbeit ($p = 0,016$), soziale Interaktionen ($p = 0,048$) und familiäre Beziehungen ($p = 0,028$) führte. Dieser Effekt trat insbesondere im Zusammenhang mit der Reduktion von Fatigue-Symptomen auf (Badulescu et al., 2024). Die Ergebnisse der Analyse von Kwan et al. (2024) deuten darauf hin, dass Vortioxetin im Vergleich zu Placebo die kognitive Leistung insbesondere bei Patient:innen mit einem erhöhten Body Mass Index (BMI), erhöhten Entzündungswerten und Insulinresistenz verbesserte¹. Le et al. (2024) untersuchten in ihrer Analyse die moderierende Funktion von Angst auf die Wirkung von Vortioxetin. Hierbei zeigte sich, dass eine Reduktion von Angstzuständen durch Vortioxetin signifikant zur Verbesserung der depressiven Symptomatik beitrug. Zudem zeigte sich im Vergleich mit Placebo insgesamt eine signifikante Verbesserung von depressiven Symptomen durch die Behandlung mit Vortioxetin (Le et al., 2024).

In der Studie von Arnold et al. (2015) wurde die Wirksamkeit von **Duloxetin** bei Patient:innen mit ME/CFS in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelverblindeten Studie untersucht. Über 12 Wochen erhielten 60 Patient:innen entweder Duloxetin (60–120 mg/Tag) oder ein Placebo. Als primärer Outcome wurde Fatigue, gemessen mit dem Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), festgelegt. Sekundäre Outcomes waren Fatigue- und Krankheitssymptome (CDC Symptom Inventory), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36), Schmerzen (Brief Pain Inventory), Depression/Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), Krankheitsverbesserung (Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)) und der Schweregrad der Erkrankung (Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)). Hinsichtlich des primären Outcomes zeigte sich nach der Behandlung mit Duloxetin keine signifikante Verbesserung allgemeiner Fatigue im Vergleich zur Kontrollgruppe, lediglich auf einer Subskala (*psychische Fatigue*) zeigte sich ein Unterschied zur Kontrollgruppe ($p = 0,01$). Ebenso zeigte sich bei der Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, lediglich bei der Subskala *körperliche*

¹ Die Analyse wurde adjustiert nach soziodemografischen Variablen, klinischen Ausgangsmerkmalen, Körpermaße und das Vorliegen einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion.

Schmerzen ein signifikanter Unterschied durch die Behandlung mit Duloxetin im Vergleich zu Placebo ($p = 0,04$). Weitere signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Duloxetin zeigten sich bei der Schmerzbewertung sowie bei der Einschätzung des Schweregrads der Symptome durch ärztliches Personal. Hinsichtlich Fatigue- und Krankheitssymptome sowie der subjektiv von den Patient:innen selbst eingeschätzten Krankheitsverbesserung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zudem berichteten signifikant mehr Patient:innen der Duloxetin-Gruppe über Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schläfrigkeit, Schwindel und trockener Mund. Insgesamt wurden die Nebenwirkungen jedoch als mild bis moderat eingeschätzt. Zu den SUE zählte ein Fall von Suizidgedanken in der Duloxetin-Gruppe, der als möglicherweise mit der Behandlung verbunden eingestuft wurde. Insgesamt brachen drei Patient:innen in der Duloxetin-Gruppe die Behandlung ab, in der Placebo-Gruppe waren keine Studienabbrüche zu beobachten (Arnold et al., 2015).

Die Studie von Mar et al. (2014) untersuchte in einem Cross-over RCT die Wirkung von **Sertraline** auf die Herzfrequenz, den Blutdruck und die Symptome bei 39 Erwachsenen mit POTS. Die Patient:innen erhielten einmalig 50 mg Sertraline bzw. ein Placebo. Als primärer Outcome wurde die Herzfrequenz im Stehen vier Stunden nach der Einnahme definiert. Sekundäre Outcomes waren die Herzfrequenz im Sitzen, Blutdruck und POTS-Symptome. Die Ergebnisse zeigten, dass Sertraline den systolischen ($p = 0,04$), diastolischen ($p = 0,022$) und mittleren Blutdruck ($p = 0,007$) im Sitzen im Vergleich zu Placebo leicht erhöhte. Im Stehen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede des Blutdrucks zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Verbesserung der Herzfrequenz wurde weder im Stehen noch im Sitzen beobachtet. Zudem berichteten die Patient:innen nach der Einnahme von Sertraline von einer Verschlimmerung der Symptomatik ($p = 0,01$). Es wurden keine Informationen zu Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Sertraline berichtet (Mar et al., 2014).

Die Studie von Stubhaug et al. (2008) untersuchte in einem dreiarmligen RCT die Wirksamkeit einer kognitiven Verhaltenstherapie im Vergleich mit **Mirtazapin** und Placebo bei Erwachsenen mit ME/CFS. Primäre Outcomes waren Fatigue (Chalder-Fatigue-Skala) und der Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Als sekundäre Outcomes wurden Depressionen/Angst (Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)) sowie die kardiorespiratorische Fitness definiert. Patient:innen, die Mirtazapin erhielten, zeigten nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung bei der Bewertung des Schweregrads der Erkrankung durch ärztliches Personal ($p = 0,046$). Hinsichtlich des primären Outcomes Fatigue sowie der weiteren Outcomes wurden keine Unterschiede zwischen Mirtazapin und Placebo beobachtet. Von den Patient:innen, die Mirtazapin erhielten, berichteten alle über mindestens eine Nebenwirkung, während dies nur bei 45 % der Placebo-Gruppe der Fall war. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Mirtazapin-Gruppe gehörten Sedierung (56 %), Gewichtszunahme (33 %), gesteigerter Appetit (31 %) und Restless-Legs-Syndrom (19 %). SUEs wurden in keiner der Behandlungsgruppen beobachtet (Stubhaug et al., 2008).

Goodnick et al. (1992) untersuchten in einer Prä-Post-Kohortenstudie die Wirksamkeit von **Bupropion** an neun Patient:innen mit ME/CFS, die in einer vorherigen Studie nicht auf Fluvoxamin ansprachen oder dieses nicht vertrugen. Die Behandlung wurde mit einer Dosis von 200 mg Bupropion pro Tag begonnen und nach der ersten Woche auf 300 mg Bupropion gesteigert. Diese Dosierung wurde über den restlichen Behandlungszeitraum von insgesamt acht Wochen beibehalten. Vor der Behandlung wurden depressive Symptome anhand des HADS und der Becks Depression Inventory (BDI) sowie neurochemische Parameter (MHPG, HVA) und immunologische Parameter² erhoben. Im Anschluss an die Behandlung erfolgte eine erneute Erhebung, die dann mit der ersten verglichen

² NK-Zellen, NK-Zellen-Aktivität, Lymphozyten-Subpopulationen (T-helper-Lymphozyten, TA1-Lymphozyten)

wurde. Die Behandlung mit Bupropion führte zu einer signifikanten Verbesserung der HADS-Werte ($p < 0,01$) und BDI-Werte ($p < 0,05$). Hinsichtlich neurochemischer Werte zeigte sich eine signifikante Erhöhung der gesamten MHPG-Konzentration ($p < 0,05$), jedoch nicht der Konzentration von freiem MHPG sowie der HVA-Werte. Hinsichtlich der immunologischen Parameter zeigte sich lediglich eine signifikante Verringerung der TA1-Lymphozyten ($p < 0,05$). In der Studie wurden keine Informationen zu unerwünschten Ereignissen oder Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Bupropion berichtet (Goodnick et al., 1992).

Zusatz: Agomelatin

Im Rahmen der Treffen der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use ergab sich der Wunsch, die Evidenzrecherche um den Wirkstoff Agomelatin zu erweitern. Hierfür wurde in einem ersten Schritt die auf Basis der PICO-Fragestellung entwickelte Suchstrategie (siehe Abschnitt 3.1 sowie Anlage 1) wiederholt, anschließend wurde die ursprüngliche Suchstrategie um den Suchbegriff Agomelatin erweitert und beide Suchstrategien (mit und ohne Agomelatin) miteinander verglichen. Durch die Ergänzung von Agomelatin ergaben sich keine weiteren Treffer, die in der ursprünglichen Suchstrategie nicht enthalten waren. Im Anschluss wurde am 23. Januar 2025 eine Suche ausschließlich mit dem Suchbegriff Agomelatin sowie der Suchbegriffe für die gewünschte Patient:innenpopulation (siehe Anlage 1) (Agomelatin AND Population) gestartet. Beim Abgleich dieser Suchstrategie mit der ursprünglichen Suchstrategie ergaben sich 81 Treffer, die anschließend gescreent wurden. In diesem Rahmen wurde mit Pardini et al. (2014) eine Studie zur Wirksamkeit von Agomelatin identifiziert, die den in Abschnitt 3.2 definierten Einschlusskriterien entspricht.

Pardini et al. (2014) verglichen in einem Crossover-RCT mit zwei Behandlungsphasen die Wirksamkeit von **Agomelatin** und Melatonin bei der Behandlung von Patient:innen mit ME/CFS. In der ersten Behandlungsphase erhielten 62 Patient:innen für 12 Wochen täglich entweder 50 mg Agomelatin oder 10 mg retardiertes Melatonin. Primäre Outcomes waren Fatigue (Fatigue Severity Scale (FSS)), der Schweregrad der Erkrankung sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36). Als sekundäre Outcomes wurden depressive Symptome und Angstzustände (HADS) sowie Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS)) festgelegt. Nach 12 Wochen zeigte sich für Fatigue, den Schweregrad der Erkrankung sowie Lebensqualität ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit zugunsten der Agomelatin-Gruppe ($p < 0,001$), für depressive Symptome und Angstzustände war dieser nicht zu beobachten. Auch innerhalb der Agomelatin-Gruppe zeigte sich nach 12 Wochen im Vergleich zu den Baseline-Werten eine signifikante Verbesserung von Fatigue, Schweregrad der Erkrankung und Lebensqualität, während in der Melatonin-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Anschließend startete die zweite Behandlungsphase, in der Patient:innen der Melatonin-Gruppe ebenfalls für 12 Wochen mit Agomelatin behandelt wurden, während Patient:innen der ursprünglichen Agomelatin-Gruppe ihre Behandlung für weitere 12 Wochen beibehielten. Nach dem Wechsel von Melatonin zu Agomelatin war bei den Patient:innen nach 12 Wochen eine signifikante Reduktion von Fatigue ($p < 0,001$) und des Schweregrades der Erkrankung ($p < 0,001$) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ($p < 0,001$) zu beobachten. Hinsichtlich depressiver Symptome und Angstzustände sowie Tagesschläfrigkeit wurden keine Verbesserungen beobachtet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit oder Schwere der Nebenwirkungen zwischen der Agomelatin- und Melatonin-Gruppe festgestellt (Pardini et al., 2014).

4.4.2 Aripiprazol

Im Rahmen der Recherche wurden keine Studien identifiziert, die die Wirksamkeit von Aripiprazol untersuchten.

Im Rahmen der Treffen der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use wurde auf eine retrospektive Studie von Crosby, Kalanidhi, Bonilla, Subramanian, Ballon und Bonilla (2021) hingewiesen, die die Wirksamkeit von Aripiprazol bei 101 Patient:innen mit ME/CFS untersuchte. 74 der Teilnehmenden berichteten von der Verbesserung mindestens eines Symptoms (Fatigue, „Gehirnnebel“, nicht erholsamer Schlaf, post-exertionelle Malaise) im Zusammenhang mit ME/CFS, wenngleich 14 % keine Verbesserung der Symptomatik berichteten oder die Behandlung mit Aripiprazol aufgrund von Nebenwirkungen abbrachen. Die Analyse ausschließlich der Patient:innen, die auf die Behandlung ansprachen, zeigte eine signifikante Verbesserung aller erfassten Symptome (Crosby et al., 2021). Aufgrund des Studiendesigns ist diese Studie der Evidenzklasse III zuzuordnen und entspricht somit nicht der in den Einschlusskriterien definierten Evidenzklasse von mindestens IIb.

4.4.3 Betablocker

Stufe 1

- Dal Negro et al. (2022): **Nebivolol**

Stufe 3

- Stewart et al. (2002): **Esmolol**
- Smith et al. (2020): **Propranolol**
- Moon et al. (2018): **Propranolol, Bisoprolol**
- Chen et al. (2011): **Metoprolol**
- Fu et al. (2011): **Propranolol**
- Arnold et al. (2013): **Propranolol, Metoprolol**
- Raj et al. (2009): **Propranolol**
- Abe et al. (2000): **Atenolol, Propranolol**

Die Studie von Dal Negro et al. (2022) untersuchte die Wirksamkeit von **Nebivolol** bei der Behandlung von anhaltender Dyspnoe nach überstandener COVID-19-Pneumonie in einem doppelverblindeten Controlled Cross-over Trial. Hierbei erhielten drei Männer und fünf Frauen eine Woche lang einmal täglich 2,5 mg Nebivolol oder ein Placebo und nach einer zwei- bis dreiwöchigen Washout-Phase anschließend die jeweils andere Behandlung. Outcomes waren Dyspnoe, Parameter der Lungenfunktion sowie Blutdruck und Herzfrequenz. Wenngleich beim Vergleich zwischen Nebivolol und Placebo keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren, zeigten die Patient:innen nach der Behandlung mit Nebivolol im Vergleich zu vor Studienbeginn in allen Outcomes signifikante Verbesserungen. Es wurden keine Informationen zu Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen berichtet (Dal Negro et al., 2022).

Stewart et al. (2002) untersuchten in einer Prä-Post-Kohortenstudie die Wirksamkeit von **Esmolol** bei elf weiblichen und drei männlichen Jugendlichen mit POTS. Hierfür erhielten die Patient:innen einmalig Esmolol intravenös, im Anschluss wurden anhand des Kipptischtests die Auswirkungen auf die Herzfrequenz, den Blutdruck und periphere vaskuläre Reaktionen beobachtet. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Parameter nach der Gabe von Esmolol. Fünf der Patient:innen hatten schwere Nebenwirkungen (Ohnmacht, schwere Symptome orthostatischer Intoleranz), sodass die Studie nach der Behandlung von zehn Teilnehmenden abgebrochen wurde (Stewart et al., 2002).

Smith et al. (2020) verglichen in einem Cross-over RCT die Auswirkungen von **Propranolol**, Placebo und abdominaler Kompression bei erwachsenen Patientinnen mit POTS. Primärer Outcome war die Herzfrequenz im Stehen, als sekundäre Outcomes wurden die Herzfrequenz im Sitzen, der Blutdruck sowie orthostatische Symptome (Vanderbilt Orthostatic Symptoms Scale) definiert. Die Studie beinhaltete zwei Studienprotokolle: Im ersten Protokoll erhielten die Patientinnen (n = 19) an verschiedenen Tagen entweder einmalig 20 mg Propranolol, ein Placebo oder abdominale Kompression. Nach der Behandlung mit Propranolol zeigte sich im Vergleich zu Placebo und abdominaler Kompression eine signifikante Verringerung der Herzfrequenz im Stehen und im Sitzen sowie ein signifikant geringerer Blutdruck. Hinsichtlich der orthostatischen Symptome verbesserte sich zwar die Symptomatik nach der Behandlung mit Propranolol, es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zu den anderen beiden Gruppen. Im zweiten Protokoll wurde bei 16 Patientinnen die Behandlung mit 20 mg Propranolol und 20 mg Propranolol plus abdominaler Kompression verglichen. Wenngleich nach der Behandlung keine Unterschiede hinsichtlich der Herzfrequenz zwischen den beiden Gruppen zu beobachten waren, zeigte sich nach der Behandlung mit Propranolol plus abdominaler Kompression im Vergleich zu Propranolol allein eine signifikante Verbesserung des Blutdrucks sowie der orthostatischen Symptome. In keiner der Behandlungsgruppen wurde über Nebenwirkungen oder SUE berichtet (Smith et al., 2020).

Die Studie von Moon et al. (2018) untersuchte in einem vierarmigen RTC den Einsatz von **Propranolol** oder **Bisoprolol**, jeweils mit oder ohne Pyridostigmin, bei insgesamt 77 Erwachsenen mit POTS. Ziel war es, die langfristige Wirksamkeit einer Behandlung über drei Monate zu evaluieren und mögliche Unterschiede zwischen den Betablockern sowie den Zusatznutzen von Pyridostigmin zu analysieren. Gruppe 1 (n = 19) erhielt für einen Zeitraum von drei Monaten zweimal täglich 10 bis 20 mg Propranolol, Gruppe 2 (n = 17) erhielt einmal täglich 2,5 bis 5 mg Bisoprolol, Gruppe 3 (n = 18) erhielt zusätzlich zur Behandlung mit Propranolol 30 mg Pyridostigmin und Gruppe 4 (n = 23) erhielt zusätzlich zur Behandlung mit Bisoprolol 30 mg Pyridostigmin. Primärer Outcome war die Verbesserung orthostatischer Symptome, gemessen anhand des Orthostatic Intolerance Questionnaire (OIQ)). Als sekundäre Outcomes wurden Depressionen (BDI II) und Lebensqualität (SF-36) festgelegt. Sowohl im primären Outcome als auch in den sekundären Outcomes wurde eine signifikante Verbesserung in allen vier Gruppen beobachtet ($p < 0,01$), allerdings ohne Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurden keine Informationen zu Nebenwirkungen oder SUE berichtet (Moon et al., 2018).

Chen et al. (2011) verglichen in einer randomisierten, kontrollierten Studie die Wirksamkeit von **Metoprolol** und Midodrin bei 53 Kindern mit POTS. Die Patient:innen wurden in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 (n = 19) erhielt einmal täglich 2,5 mg Midodrinhydrochlorid in Kombination mit konventioneller Therapie, Gruppe 2 (n = 19) wurde mit einmal täglich 0,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht Metoprolol in Kombination mit konventioneller Therapie behandelt und Gruppe 3 (n = 15) erhielt ausschließlich die konventionelle Therapie. Die Behandlungsdauer betrug 3 bis 6 Monate, zudem wurde eine Langzeitbeobachtung durchgeführt. Die erhobenen Outcomes umfassten orthostatische Symptome, aus denen die Heilungsrate, Effektivitätsrate und Rezidivrate sowie der Schweregrad der Symptome nach der Behandlung berechnet wurden. Als Heilung galt das vollständige Verschwinden der Symptome. Die Effektivitätsrate ergab sich aus der Kombination von Heilung und Verbesserung, wobei eine Verbesserung als Reduktion der Symptome um mindestens 50 % definiert wurde. Zusätzlich wurden die Herzfrequenz und der Blutdruck vor und nach der Behandlung im Rahmen eines Standing-Tests gemessen. Wenngleich auch die Behandlung mit Metoprolol im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer höheren Heilungs- und Effektivitätsrate führte, waren die Raten nach der Behandlung mit Midodrin signifikant besser. Auch der Schweregrad der Symptome sank im Vergleich zur Kontrollgruppe, blieb jedoch signifikant höher als nach der Behandlung mit Metoprolol. Während der

Langzeitbeobachtung zeigte die Metoprolol-Gruppe eine höhere Rückfallrate im Vergleich zur Midodrin-Gruppe, jedoch keine signifikante Differenz zur Kontrollgruppe. Nach der Behandlung mit Metoprolol zeigte Gruppe 2 eine signifikant geringere Herzfrequenz als vor Studienbeginn ($p < 0,05$), im Vergleich zu Midodrin war diese jedoch signifikant höher. Hinsichtlich des Blutdrucks wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Gruppe 2 berichtete im Zusammenhang mit der Behandlung mit Metoprolol über keine Nebenwirkungen oder SUE (Chen et al., 2011). Eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse für Gruppe 1, die mit Midodrin behandelt wurde, befindet sich in Abschnitt 4.4.7.

Die Studie von Fu et al. (2011) untersuchte in einer Placebo-kontrollierten Studie die Auswirkungen von **Propranolol** auf häodynamische Parameter, die Nebennierenfunktion sowie die Lebensqualität bei Erwachsenen mit POTS. Die Studienpopulation – bestehend aus 18 Frauen und einem Mann – erhielt für vier Wochen einmal täglich 80 mg Propranolol oder ein Placebo. Während in beiden Behandlungsgruppen keine Verbesserung des systolischen Blutdrucks zu beobachten war, war nach der Behandlung mit Propranolol eine signifikante Verbesserung des diastolischen Blutdrucks zu verzeichnen ($p = 0,01$). Diese Verbesserung war in der Placebo-Gruppe nicht zu beobachten. Die Propranolol-Gruppe zeigte ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Herzfrequenz im Stehen sowie des Herzzeitvolumens ($p = 0,01$). Zudem wurde nach der Behandlung mit Propranolol eine signifikante Verringerung der Plasma-Renin-Aktivität ($p < 0,05$) sowie der Aldosteron-Reaktion festgestellt ($p < 0,05$). Hinsichtlich der weiteren erhobenen häodynamischen Parameter zeigten sich keine Verbesserungen nach der Behandlung mit Propranolol bzw. mit einem Placebo. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in der Lebensqualität (SF-36) in den beiden Behandlungsgruppen. Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Propranolol berichteten drei Patient:innen von Präsynkopen, jedoch betraf dies zwei Patient:innen auch schon vor der Behandlung (Fu et al., 2011).

Arnold et al. (2013) untersuchten in einer doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie die Auswirkungen von **Propranolol** und **Metoprolol** auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei 16 Frauen mit POTS. Primärer Outcome war die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung, als sekundäre Outcomes wurden häodynamische Parameter erhoben. Die Studie wurde in zwei separaten Protokollen durchgeführt. Im ersten Studienprotokoll erhielten elf Patientinnen einmalig 20 mg Propranolol oder ein Placebo, nach einer zweitägigen Washout-Phase erhielten sie im Anschluss die jeweils andere Behandlung. Hierbei zeigte die Behandlung mit Propranolol im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung ($p = 0,024$), der Herzfrequenz ($p = 0,005$) sowie des Schlagvolumens ($p = 0,013$). Im zweiten Studienprotokoll wurden die Auswirkungen von höher dosiertem Propranolol (80 mg) mit 100 mg Metoprolol sowie Placebo verglichen. Hierbei zeigte sich bei keiner der Gruppen eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung. Sowohl Metoprolol als auch Propranolol führten im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant verringerten Herzfrequenz ($p = 0,05$). Das Schlagvolumen wurde im Vergleich mit Placebo nur durch Metoprolol signifikant erhöht ($p = 0,028$). Die weiteren häodynamischen Parameter zeigten keine signifikante Verbesserung. Es fanden sich keine Angaben zu Nebenwirkungen oder SUE (Arnold et al., 2013).

Raj et al. (2009) untersuchten die Wirksamkeit von **Propranolol** in niedriger und hoher Dosierung im Hinblick auf die Herzfrequenz und Symptome bei einer erwachsenen Studienpopulation mit POTS. Die Studie beinhaltete zwei Studienprotokolle und bestand aus insgesamt 72 Patient:innen. Als primärer Outcome wurde die Herzfrequenz im Stehen festgelegt, sekundäre Outcomes umfassten die Herzfrequenz im Sitzen, Blutdruck sowie orthostatische Symptome, gemessen anhand der Vanderbilt Orthostatic Symptoms Scale. Das erste Protokoll sah ein randomisiertes, einfach verblindetes, Placebo-kontrolliertes Cross-over Design vor, bei dem 54 Teilnehmende an verschiedenen Tagen entweder

eine Einzeldosis von 20 mg Propranolol oder ein Placebo erhielten. Hierbei zeigte sich bei der Behandlung mit Propranolol im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine signifikante Verringerung sowohl der Herzfrequenz im Stehen und im Sitzen ($p < 0,001$) als auch des systolischen Blutdrucks im Sitzen ($p = 0,005$). Zudem berichteten die Patient:innen nach der Behandlung mit Propranolol im Vergleich mit Placebo von einer Verbesserung der orthostatischen Symptomatik ($p = 0,007$). Im zweiten Studienprotokoll wurde bei 18 Patient:innen die Wirksamkeit von niedrigdosiertem (20 mg) mit hochdosiertem (80 mg) Propranolol verglichen. Wenngleich sich bei der Herzfrequenz sowie beim systolischen Blutdruck im Stehen ($p < 0,001$) eine signifikante Verringerung zugunsten der Behandlung mit hochdosiertem Propranolol zeigte, war die Verringerung der orthostatischen Symptome nach der Behandlung mit niedrigdosiertem Propranolol größer ($p = 0,041$). Es wurden keine Informationen zu Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Propranolol berichtet (Raj et al., 2009).

In der Studie von Abe et al. (2000) wurde die Wirksamkeit von **Atenolol** und **Propranolol** bei sieben erwachsenen Patient:innen mit POTS zur Reduktion der Herzfrequenz und der damit verbundenen Symptome anhand des Kipptischtests untersucht. Während eine Patient:in einmal täglich 25 mg Atenolol erhielten, erhielten sechs Patient:innen dreimal täglich 30 mg Propranolol. Zur Angabe der Behandlungsdauer wurden keine Angaben gemacht. Bei fünf Patient:innen wurde eine Verringerung der Herzfrequenz während des Kipptischtest beobachtet, zudem wurde von einer Besserung der Symptomatik berichtet. Es wurden keine Angaben zu Nebenwirkungen gemacht (Abe et al., 2000).

4.4.4 Glukokortikoide

Stufe 3

- Cleare et al. (1999): **Hydrocortison**
- Cleare et al. (2001): **Hydrocortison**
- Cleare et al. (2004): **Hydrocortison**
- McKenzie et al. (1998): **Hydrocortison**

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Glukokortikoiden wurden im Zuge der Recherche vier Studien eingeschlossen, wobei alle vier Studien die Wirksamkeit von Hydrocortison untersuchten. Die Studien von Cleare et al. (2001) und Cleare et al. (2004) verwendeten als Datengrundlage für ihre Analysen Daten der Studie von Cleare et al. (1999).

In der Studie von Cleare et al. (1999) wurden in einer doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten, Cross-over Studie die Auswirkungen von niedrigdosiertem **Hydrocortison** bei Patient:innen mit ME/CFS untersucht. Die Studienpopulation bestand aus 32 Erwachsenen im Alter von 19 bis 58 Jahren, wobei 63 % der Teilnehmenden weiblich waren. Die Patient:innen, die zuerst in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten über 28 Tage 5 mg bis 10 mg Hydrocortison, Patient:innen der Kontrollgruppe ein Placebo. Im Anschluss erhielten die Gruppen die jeweils andere Behandlung. Primärer Outcome war Fatigue, gemessen durch die Selbsteinschätzung der Patient:innen (Chalder-Fatigue-Skala) sowie einer objektiven Einschätzung (CGI-S). Sekundäre Outcomes waren der Grad der Beeinträchtigung (WAS, SF-36), psychiatrische Symptome (General Health Questionnaire) und die Funktion der HPA-Achse anhand eines Insulin-Stress-Tests. Die Behandlung mit Hydrocortison führte zu einer signifikanten Verbesserung der subjektiv gemessenen Fatigue im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p = 0,009$), wohingegen bei der objektiv gemessenen Fatigue kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde. Ebenfalls zeigte sich beim Grad der Beeinträchtigung, gemessen

durch die WAS, ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) zwischen den Gruppen zugunsten der Behandlung mit Hydrocortison, bei der Erhebung durch den SF-36 war jedoch kein signifikanter Unterschied zu beobachten. Hinsichtlich der psychiatrischen Symptome zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Hydrocortison und Placebo. Die Untersuchung der Nebennierenfunktion anhand des Insulin-Stress-Tests führte zu einer vergleichbaren maximalen Serum-Cortisol-Konzentration in beiden Gruppen ($p = 0,52$).

Die beiden Studien von Cleare et al. (2001) und Cleare et al. (2004) basieren auf Daten der Studie von Cleare et al. (1999) und konzentrieren sich auf die Veränderung endokrinologischer Parameter als Reaktion auf die Behandlung mit **Hydrocortison**. Während zu Studienbeginn keine Unterschiede zwischen der Studienpopulation und gesunden Kontrollpersonen im Hinblick auf die Leptin-Spiegel bestanden, zeigte sich nach der Behandlung mit Hydrocortison ein signifikant höherer Leptin-Spiegel ($p = 0,006$). Zudem zeigte sich bei Patient:innen, die auf die Behandlung mit Hydrocortison mit einer Verbesserung von Fatigue reagierten, im Vergleich zu Patient:innen, die nicht auf die Therapie ansprachen, eine stärkere Zunahme der Leptin-Konzentration ($p = 0,047$) (Cleare et al., 2001). Die Analyse von Cleare et al. (2004) konzentrierte sich auf die Dehydroepiandrosteron-Spiegel (DHEA-Spiegel) und Dehydroepiandrosteronsulfat-Spiegel (DHEA-S-Spiegel) der Studienpopulation, die nach der Behandlung mit Hydrocortison auf vergleichbare Werte von gesunden Kontrollpersonen sanken.

McKenzie et al. (1998) untersuchten in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelverblinden Studie die Wirksamkeit von niedrigdosiertem **Hydrocortison** an einer erwachsenen Studienpopulation mit ME/CFS. Die Studienpopulation im Alter von 18 bis 55 Jahren bestand in der Interventionsgruppe zu 83 % und in der Kontrollgruppe zu 77 % aus weiblichen Personen. Patient:innen erhielten randomisiert entweder 12 Wochen lang täglich 16 mg Hydrocortison/m² Körperoberfläche oder ein Placebo (je $n = 35$). Primärer Outcome der Studie war die Verbesserung des allgemeinen Wohlfindens, gemessen anhand des Wellness-Scores (0 = schlechtester Zustand; 100 = bester Zustand). Sekundäre Outcomes umfassten die psychische Belastung (Symptom Checklist-90-R), den Gesundheitsstatus (Sickness Impact Profile), Depressionen (BDI, HADS) und Aktivität (Activity Scale) sowie den Cortisolspiegel. Wenngleich nach der Behandlung kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verbesserung des Wellness-Scores zwischen den Gruppen zu verzeichnen war, führte die Behandlung mit Hydrocortison bei 53 % der Patient:innen zu einer Verbesserung des Scores um mindestens fünf Punkte, verglichen mit 29 % in der Placebo-Gruppe ($p = 0,04$). Bei den sekundären Outcomes zeigte die Interventionsgruppe eine Verbesserung, die jedoch im Vergleich zur Placebo-Gruppe nicht signifikant war. Während in der Placebo-Gruppe keine Veränderung des Cortisolspiegels zu beobachten war, waren die Cortisolspiegel sowie die Cosyntropin-stimulierten Cortisolwerte am Ende der Behandlung mit Hydrocortison signifikant reduziert ($p < 0,001$). Zudem berichteten Patient:innen unter Hydrocortison im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant häufiger von gesteigertem Appetit, Gewichtszunahme und Schlafproblemen (McKenzie et al., 1998).

4.4.5 Ivabradin

Stufe 2

- Abdelnabi et al. (2023)

Stufe 3

- Taub et al. (2021)

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Ivabradin bei Patient:innen mit Long COVID konnten im Rahmen der Recherche keine Studien identifiziert werden. Im Hinblick auf die Wirksamkeit von Ivabradin bei

Patient:innen mit (postviralem) POTS wurden zwei Studien identifiziert. Die Studien sind somit der Stufe 2 bzw. 3 zuzuordnen.

Abdelnabi et al. (2023) untersuchten den Einsatz von **Ivabradin** in einer Prä-Post-Kohortenstudie bei 55 Erwachsenen mit COVID-19-assoziiertem POTS. Hierbei erhielten die Patient:innen eine Woche zweimal täglich 5 mg Ivabradin. Nach der Behandlung mit Ivabradin berichteten 78 % der Patient:innen von einer signifikanten Verbesserung der mit POTS assoziierten Symptome (Episoden von Herzrasen). Zudem wurde eine signifikante Verringerung der minimalen und maximalen Herzfrequenz ($p < 0,001$) sowie der durchschnittlichen Herzfrequenz ($p = 0,001$) beobachtet. Zusätzlich wurde eine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität ($p < 0,001$) verzeichnet. Es fanden sich keine Angaben zu Nebenwirkungen oder SUE (Abdelnabi et al., 2023).

Taub et al. (2021) untersuchten in einer randomisierten, doppeltverblindeten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie den Effekt von **Ivabradin** auf die Herzfrequenz, die Lebensqualität und den Norepinephrin-Plasma-Spiegel. Hierfür erhielten 22 Erwachsene mit hyperadrenergem POTS vier Wochen lang entweder zweimal täglich 5 mg Ivabradine oder ein Placebo. Nach einer einwöchigen Washout-Phase erhielten die Patient:innen anschließend die jeweils andere Behandlung. Nach der Behandlung mit Ivabradin zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Herzfrequenz im Stehen und im Sitzen (beides $p = 0,001$), gemessen im Rahmen eines Kipptischtests. Zudem berichteten Patient:innen von einer signifikanten Verbesserung der körperlichen und sozialen Dimension ihrer Lebensqualität (SF-36) ($p = 0,008$ respektive $p = 0,021$). Wenngleich keine signifikante Verbesserung des Norepinephrin-Plasmaspiegels zu verzeichnen war, zeigte sich jedoch eine starke Verringerung des Werts ($p = 0,056$). Drei Patient:innen brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Übelkeit, Schläfrigkeit, Fatigue, Lichtwahrnehmungen), SUE wurden keine berichtet (Taub et al., 2021).

4.4.6 Metformin

Im Rahmen der Recherche wurden keine Studien identifiziert, die die Wirksamkeit von Metformin untersuchten.

4.4.7 Midodrin

Stufe 3

- Chen et al. (2011)
- Hoeldtke et al. (2006)
- Ross et al. (2014)

Hinsichtlich der Wirksamkeit des Wirkstoffes Midodrin wurden drei Studien identifiziert, die die Wirksamkeit bei Patient:innen mit POTS untersuchten und somit der Stufe 3 zuzuordnen sind.

Die Studie von Chen et al. (2011) untersuchte die Wirksamkeit von **Midodrin** bei der Behandlung von Kindern mit POTS im Vergleich zu Metoprolol und einer konventionellen Therapie³. In einem prospektiven Studiendesign wurden 53 Patient:innen im Alter von sechs bis 17 Jahren in drei Kohorten

³ Als konventionelle Therapie definiert wurde eine erhöhte Wasser- und Salzzufuhr, das Vermeiden von Situationen, die eine Verschlimmerung der Symptomatik begünstigen, Maßnahmen, die zur Vermeidung von Blutansammlungen in den unteren Extremitäten und zum Abbruch des Anfalls führen, sowie die Zusicherung, dass die Erkrankung nicht lebensbedrohlich ist (Chen et al., 2011).

aufgeteilt. Gruppe 1 ($n = 19$) erhielt für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten einmal täglich 2,5 mg Midodrinhydrochlorid sowie eine konventionelle Therapie, Gruppe 2 ($n = 19$) erhielt 0,5 mg/kg Metoprolol sowie eine konventionelle Therapie und Gruppe 3 ($n = 15$) erhielt ausschließlich eine konventionelle Therapie. Als Outcomes wurden orthostatische Symptome erhoben, anhand derer die Heilungs-, Effektivitäts- und Rezidivrate sowie der Schweregrad der Symptome nach der jeweiligen Behandlung berechnet wurden. Heilung wurde hierbei als das vollständige Verschwinden der Symptome definiert. Die Effektivitätsrate wurde aus der Kombination aus Heilung und Verbesserung berechnet, wobei Verbesserung als eine Reduktion der Symptome um mindestens 50 % definiert wurde. Zudem wurde die Herzfrequenz und der Blutdruck jeweils vor und nach der Behandlung im Rahmen eines Stehtests erhoben. Nach der Behandlung mit Midodrin zeigte Gruppe 1 eine signifikant höhere Heilungs- und Effektivitätsrate als Gruppe 2 und 3 ($p < 0,05$). Zudem wies Gruppe 1 im Vergleich mit den anderen Gruppen einen signifikant geringeren Schweregrad der Symptome auf ($p < 0,05$). Ferner ist zu erwähnen, dass Gruppe 2 nach der Behandlung mit Metoprolol verglichen mit Gruppe 3, die lediglich eine konventionelle Therapie erhielt, ebenfalls einen geringeren Symptom-Schweregrad aufwies ($p < 0,05$) (siehe Abschnitt 4.4.3). Hinsichtlich der Herzfrequenz zeigte Gruppe 1 nach der Behandlung mit Midodrin verglichen mit Gruppe 2 und Gruppe 3 eine signifikante Verringerung, wohingegen sich beim Blutdruck keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Ein Long-term follow-up nach ca. 15 Monaten zeigte zudem für Gruppe 1 eine signifikant geringere Rezidivrate und somit eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass Symptome wiederkehrten. Zusätzlich war der Anteil symptomfreier Patient:innen in Gruppe 1 signifikant höher und die Zeit bis zur Symptomverbesserung signifikant geringer als in den anderen Gruppen. Bei drei Patient:innen aus Gruppe 1 wurde über den Behandlungszeitraum ein Anstieg des Blutdrucks beobachtet, der jedoch keine Symptome hervorrief. Zudem berichtete ein:e Patient:in der Gruppe 1 von Bauchschmerzen, was jedoch keinen Abbruch der Behandlung erforderte. Gruppe 2 und 3 berichtete von keinen Nebenwirkungen (Chen et al., 2011).

Hoeldtke et al. (2006) untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie die Wirksamkeit von **Midodrin**, Octreotid und deren Kombination bei neun Frauen mit POTS. Da Octreotid nicht zu den in den Einschlusskriterien ausgewählten Wirkstoffen gehört (siehe Abschnitt 3.2), konzentriert sich die nachfolgende Beschreibung ausschließlich auf die Methodik und die Ergebnisse, die durch Midodrin erzielt wurden. Vor der Behandlung wurden die Herzfrequenz und die maximale Stehzeit sowie der Blutdruck und der orthostatische Index erhoben. Anschließend erhielten die Patientinnen einmalig 10 mg Midodrin und die Erhebungen wurden eine Stunde nach Verabreichung wiederholt. Nach der Behandlung mit Midodrin verringerte sich die Herzfrequenz signifikant ($p < 0,001$), bei den weiteren Outcomes zeigten sich keine signifikanten Verbesserungen. Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Midodrin berichteten neun Patientinnen von Kopfhautjuckreiz, Schüttelfrost, Dysphorie und Kopfschmerzen. Sechs Patient:innen verweigerten aufgrund der Nebenwirkungen eine langfristige Therapie mit Midodrin (Hoeldtke et al., 2006).

Ross et al. (2014) untersuchten in einer doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie die Wirksamkeit von **Midodrin** bei einer Studienpopulation im Alter von 12 bis 20 Jahren mit neuropathischem ($n = 12$) und hyperadrenergenem ($n = 8$) POTS. Patient:innen erhielten für 14 Tage in einer steigenden Dosierung dreimal täglich 2,5 bis 10 mg Midodrin oder ein Placebo. Die Dauer der Washout-Phase betrug eine Woche, anschließend erhielten die Patient:innen die jeweils andere Behandlung. Anhand des Kipptischtests wurde der Effekt der Behandlungen auf die Herzfrequenz, den mittleren arteriellen Blutdruck, die Wadendurchblutung sowie den Gefäßwiderstand und die Venenkapazität der Wade untersucht. Nach der Behandlung mit Midodrin verbesserten sich die hämodynamischen Parameter im Vergleich zu Placebo bei allen Patient:innen mit neuropathischen POTS

signifikant, wohingegen sich bei Patient:innen mit hyperadrenergenem POTS keine signifikanten Verbesserungen zeigten. Hinsichtlich der Venenkapazität der Wade zeigte sich bei Patient:innen mit hyperadrenergenem POTS ein Placebo-Effekt, da nach der Behandlung mit Placebo im Vergleich zu Midodrin eine signifikante Erhöhung der Kapazität zu beobachten war. Als häufigste Nebenwirkungen berichteten die Patient:innen von Kopfschmerzen und „Gänsehaut“, diese erforderten jedoch keinen Behandlungsabbruch. Drei Patient:innen vertrugen die maximale Dosis von dreimal täglich 10 mg Midodrin nicht, jedoch war eine Dosierung von dreimal täglich 7,5 mg Midodrin für alle Patient:innen verträglich. Es wurden keine SUE im Zusammenhang mit der Behandlung mit Midodrin beobachtet (Ross et al., 2014).

4.4.8 Naltrexon

Stufe 1

- O'Kelly et al. (2022)

Im Rahmen der Recherche wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit von **Naltrexon** bei Patient:innen mit Long COVID untersuchte⁴. In einer Prä-Post-Kohortenstudie erhielten 38 Erwachsene mit Long COVID für zwei bis drei Monate niedrigdosiertes Naltrexon (Low-Dose Naltrexone – LDN) (O'Kelly et al., 2022). Die Dosis wurde in diesem Zeitraum von 1 mg/Tag auf bis zu 3 mg/Tag gesteigert. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand eines Fragebogens mit sieben Domänen (wahrgenommene Erholung von COVID-19, Einschränkungen bei Aktivitäten des Alltags, Energieniveau, Stimmung, Schmerz, Konzentration, Schlaf) untersucht. Nach der Behandlung mit LDN zeigte sich in den Domänen *wahrgeommene Erholung von COVID-19, Schmerz und Schlaf* eine signifikante Verbesserung ($p < 0,001$), ebenso in den Domänen *Einschränkungen bei Aktivitäten des Alltags, Energieniveau und Konzentration* ($p = 0,001$). Zudem wurde das Vorhandensein von 23 Long COVID Symptomen abgefragt, hier zeigte sich nach der Behandlung mit LDN eine signifikante Verbesserung von *Brustschmerzen/Enge* ($p = 0,047$), *Husten* ($p = 0,016$), *Gelenkschmerzen* ($p = 0,008$), *Niedergeschlagenheit* ($p = 0,003$) sowie *Wesensveränderung* ($p = 0,001$). Zwei Patient:innen brachen die Behandlung aufgrund von Diarrhoe und Fatigue ab (O'Kelly et al., 2022).

Exkurs: Naltrexon

Im Rahmen der Treffen der Expertengruppe Long COVID Off-Label Use ergaben sich Hinweise zu zwei weiteren Studien, die Naltrexon untersuchten, deren Studiendesign jedoch nicht das Einschlusskriterium hinsichtlich des Evidenzlevels von mindestens IIb erfüllte.

- Isman et al. (2024)
- Polo, Pesonen und Tuominen (2019)

Isman et al. (2024) untersuchten in einer Open-Label-Pilot-Beobachtungsstudie die Wirksamkeit von **LDN** bei 36 Patient:innen mit andauernden Symptomen von Fatigue nach einer vorherigen COVID-19 Erkrankung. Hierbei wurde den Patient:innen 12 Wochen lang täglich 4,5 mg Naltrexon verabreicht, zudem erhielten sie Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD+) in Form von Pflastern. Insgesamt wurden

⁴ Zum Zeitpunkt der Erstellung des Gutachtens befindet sich ein Phase 2 RCT (Trial registration number: [NCT05430152](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05430152)) zur Wirksamkeit von LDN bei 180 Erwachsenen mit Long COVID („post-COVID fatigue syndrome“) in der Durchführung. Als primärer Outcome wird Fatigue anhand der Fatigue Severity Scale erhoben, außerdem Schmerzen, Schweregrad der Symptome, Aktivität und Lebensqualität als sekundäre Outcomes (Naik et al., 2024). Aufgrund des Studiendesigns als doppelverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie wird die Studie der Evidenzklasse Ib zugeordnet.

Patient:innen im Alter von 28 bis 69 Jahren eingeschlossen, das Durchschnittsalter betrug 44,7 Jahre. Die Mehrheit der Studienpopulation war weiblich (69,4 %). Die Wirksamkeit im Hinblick auf Fatigue und Lebensqualität wurde anhand der Chalder-Fatigue-Skala sowie anhand des SF-36 untersucht. Hierbei zeigte sich nach 12 Wochen eine signifikante Verbesserung der Symptome von Fatigue ($p < 0,001$) sowie der Lebensqualität ($p < 0,001$). Die von den Patient:innen berichteten Nebenwirkungen waren mild und in Zusammenhang mit der Behandlung mit LDN bereits bekannt (Isman et al., 2024).

In einer retrospektiven Open-Label-Studie untersuchten Polo et al. (2019) die Wirksamkeit von **LDN** anhand verschiedener Symptome im Zusammenhang mit ME/CFS. Die Studienpopulation bestand aus 218 Patient:innen mit ME/CFS, die täglich für mindestens sechs Monate 3 bis 4,5 mg Naltrexon erhielten. Insgesamt wurden Patient:innen im Alter von 19 bis 86 Jahren eingeschlossen, das Durchschnittsalter lag bei 48,4 Jahren. Die Mehrheit der Studienpopulation war weiblich (77 %). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 1,7 Jahre, hierbei wurde bei insgesamt 78,9 % der Patient:innen eine Verbesserung von mindestens eines Symptoms beobachtet. Bei 18,3 % wurde kein Ansprechen auf die Behandlung beobachtet. Mehr als die Hälfte der Patient:innen (54,2 %) berichtete von unerwünschten Ereignissen, die hauptsächlich mild und temporär ausfielen. Wenngleich keine SUE beobachtet wurden, brachen 7,3 % die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (Polo et al., 2019).

4.4.9 Nirmatrelvir/Ritonavir

Stufe 1

- Geng et al. (2024)

Hinsichtlich der Wirksamkeit des Wirkstoffes Nirmatrelvir/Ritonavir wurde im Rahmen der Recherche eine Studie identifiziert, die der Stufe 1 zuzuordnen ist.

Geng et al. (2024) untersuchten in einer doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie die Effektivität von **Nirmatrelvir/Ritonavir** der Symptomatik bei insgesamt 155 Patient:innen mit PASC. Die Intervention umfasste eine 15-tägige Behandlung, bei der zweimal täglich 300 mg Nirmatrelvir und 100 mg Ritonavir verabreicht wurde. Die Placebogruppe erhielt ebenfalls 100 mg Ritonavir, anstatt Nirmatrelvir jedoch ein Placebo. Die durchschnittliche Dauer zwischen Erstinfektion mit SARS-CoV-2 und Studienbeginn betrug 17,5 Monate. Primärer Outcome der Studie war die Verbesserung des gepoolten Schweregrads von sechs Hauptsymptomen bei PASC, als sekundäre Outcomes wurden die individuelle Bewertung des Schweregrads der Symptome und des Symptomverlaufs sowie die Wahrnehmung der Patient:innen hinsichtlich der Krankheitslast (Patient Global Impression of Severity (PGI-S)) und der Krankheitsverbesserung (Patient Global Impression of Change (PGI-C)) festgelegt. Zusätzlich wurden Patient Reported Outcomes Measurement Information System System-Skalen (PROMIS-Skalen) für physische Funktionen, Fatigue, Dyspnoe und kognitive Fähigkeiten erfasst sowie funktionelle Parameter, wie z. B. orthostatische Werte, beobachtet. Der Follow-up nach 15 Wochen zeigte in keinem der Outcomes signifikante Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Hinsichtlich Nebenwirkungen berichteten 99 % der Teilnehmenden der Interventionsgruppe und 92,5 % der Teilnehmenden der Kontrollgruppe von mindestens einer Nebenwirkung, jedoch meist in milder oder moderater Ausprägung. In der Interventionsgruppe wurden drei SUE beobachtet, die jedoch als nicht mit der Behandlung verbunden eingeschätzt wurden (Geng et al., 2024).

4.4.10 Pyridostigmin

Stufe 3

- Joseph et al. (2022)
- Moon et al. (2018)
- Raj et al. (2005)

Im Rahmen der Recherche wurden drei Studien identifiziert, die die Wirksamkeit des Wirkstoffes Pyridostigmin untersuchten.

Joseph et al. (2022) untersuchten in einem RCT die Wirksamkeit von **Pyridostigmin** im Hinblick auf die körperliche Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen mit ME/CFS. Die Studienpopulation bestand ausschließlich aus weiblichen Personen und hatte ein Durchschnittsalter von 40 Jahren. Insgesamt wurden 39 Patientinnen randomisiert auf zwei Gruppen aufgeteilt: 23 erhielten einmalig 60 mg Pyridostigmin, während 16 ein Placebo erhielten. Nach einem invasiven kardiopulmonalen Belastungstest (iCPET) zu Studienbeginn wurde 50 Minuten nach Verabreichung ein zweiter iCPET durchgeführt. Als primärer Outcome wurde die maximale Sauerstoffaufnahme bei Belastung festgelegt, sekundäre Outcomes waren Dyspnoe und Fatigue, gemessen anhand modifizierter Borg-Skalen, sowie verschiedene pulmonale und hämodynamische Parameter. Die Einnahme von Pyridostigmin führte zu einer signifikanten Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung, wohingegen sie in der Placebo-Gruppe sank ($p = 0,05$). Beim Vergleich der sekundären Outcomes der beiden Gruppen zeigten sich zudem Verbesserungen des Herzzeitvolumens sowie des rechtsatrialen Drucks zugunsten der Behandlung mit Pyridostigmin ($p = 0,05$). Hinsichtlich Fatigue wurde ein negativer Behandlungseffekt (treatment effect) durch Pyridostigmin beobachtet ($p = 0,038$), bei Dyspnoe wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Es wurden keine Informationen zu Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Pyridostigmin berichtet (Joseph et al., 2022).

In der Studie von Moon et al. (2018) wurde unter anderem der mögliche Zusatznutzen von **Pyridostigmin** bei der Behandlung von insgesamt 77 Erwachsenen mit POTS mit Betablockern untersucht. Die Patient:innen wurden hierbei über drei Monate mit Propranolol oder Bisoprolol, jeweils mit oder ohne Pyridostigmin, behandelt. Wenngleich sich in allen Gruppen die orthostatischen Symptome (OIQ), depressiven Beschwerden (BDI II) und die Lebensqualität (36-Item Short Form Health Survey (SF-36)) signifikant verbesserten, zeigte sich lediglich in einer Subskala des SF-36 zur mentalen Gesundheit verglichen mit den anderen Gruppen ein signifikanter zusätzlicher Nutzen durch Pyridostigmin ($p = 0,01$) (Moon et al., 2018). Eine detaillierte Analyse der Ergebnisse zur Wirksamkeit von Propranolol und Bisoprolol findet sich in Kapitel 4.4.3.

In der Studie von Raj et al. (2005) wurde die Wirksamkeit von **Pyridostigmin** anhand eines Cross-over RCT bei einer erwachsenen Studienpopulation mit POTS untersucht. Hierbei erhielten 14 Frauen und drei Männer an zwei einzelnen Tagen jeweils entweder eine Einzeldosis 30 mg Pyridostigmin oder ein Placebo. Als primärer Outcome wurde die Herzfrequenz im Stehen zwei Stunden nach Arzneimittel-einnahme festgelegt. Sekundäre Outcomes umfassten die Herzfrequenz im Sitzen, den Blutdruck im Stehen und im Sitzen sowie die Symptomlast, gemessen anhand des Vanderbilt Orthostatic Symptom Scores. Die Einnahme von Pyridostigmin führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung der Herzfrequenz sowohl im Stehen ($p = 0,001$) als auch im Sitzen ($p = 0,011$). Zudem berichteten die Patient:innen nach der Behandlung mit Pyridostigmin im Vergleich zu Placebo von einer signifikanten Verringerung der orthostatischen Symptome ($p = 0,025$). Hinsichtlich des Blutdrucks waren keine signifikanten Veränderungen zu beobachten. Es wurden keine Informationen zu

Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Pyridostigmin berichtet (Raj et al., 2005).

4.4.11 Statine

Für die Wirkstoffgruppe der Statine wurden im Rahmen der Recherche keine Studien zur Wirksamkeit identifiziert.

4.5 Eingeschlossene Reviews

Insgesamt wurden im Rahmen der Recherche 12 systematische Reviews identifiziert und eingeschlossen. Eine Überprüfung der Referenzlisten ergab, dass alle relevanten Einzelstudien der Reviews bereits durch die systematische Suche erfasst wurden. Von den eingeschlossenen Reviews sind zwei Reviews der Stufe 1 zuzuordnen sowie 10 Reviews der Stufe 3. Für Stufe 2 wurden keine relevanten Reviews identifiziert. Da die eingeschlossenen Reviews teilweise erhebliche Unterschiede in ihren Einschlusskriterien, insbesondere hinsichtlich der eingeschlossenen Studiendesigns sowie der untersuchten Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen aufweisen, erfolgt eine tabellarische Darstellung der Reviews.

Tabelle 6: Vergleich der eingeschlossenen systematischen Reviews hinsichtlich Fokus, Population und Evidenzlage (Quelle: Eigene Darstellung)

Review	Fokus	Einschlusskriterien	Intervention/Wirkstoffe	Zentrale Ergebnisse	Relevante Einzelstudien
Stufe 1					
<i>Lewthwaite et al. (2023)</i>	Anwendbarkeit des Ansatzes der Treatable Trait (behandelbare Merkmale) bei der Behandlung von Long COVID	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit Long COVID Studiendesign: RCT 	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen im Rahmen des Managements und der Prävention von Long COVID	<ul style="list-style-type: none"> Gruppierung in acht Treatable Traits Profile Positive Effekte bei der Behandlung von Long COVID durch körperliches Training und Training der Atemmuskulatur Präventive Effekte in der Prävention von Long COVID durch Metformin 	<ul style="list-style-type: none"> Dal Negro et al. (2022) Bramante et al. (2023)
<i>Yong et al. (2023)</i>	Bewertung des Potentials medikamentöser Therapien bei Long COVID bei abgeschlossenen und laufenden Studien	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit Long COVID Studiendesign: RCT 	Medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> 18 laufende RCT zu medikamentösen Therapien Präventive Effekte in der Prävention von Long COVID durch Metformin 	<ul style="list-style-type: none"> Bramante et al. (2023)
Stufe 3					
<i>Chambers et al. (2006)</i>	Aktualisierte systematische Übersicht zu Interventionen für Behandlung, Management und Rehabilitation von ME/CFS	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene und Kinder (≥ 5 Jahre) mit ME/CFS Studiendesigns: RCT, Controlled Trials 	Kognitive Verhaltenstherapie, abgestufte Bewegungstherapie sowie pharmakologische und immunologische Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch kognitive Verhaltenstherapie und abgestufte Bewegungstherapie Evidenz für andere Interventionen uneinheitlich einige medikamentöse und immunologische Ansätze mit erheblichen Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> Cleare et al. (1999) McKenzie et al. (1998)
<i>Cleare et al. (2015)</i>	Aktualisierte systematische Übersicht und Bewertung der Evidenz von Therapien bei ME/CFS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit ME/CFS Studiendesign: RCT 	Kognitive Verhaltenstherapie, abgestufte Bewegungstherapie sowie Antidepressiva und Glukokortikoide	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch kognitive Verhaltenstherapie und abgestufte Bewegungstherapie durch Reduktion von Fatigue und Verbesserung der funktionalen Beeinträchtigung Evidenz für Antidepressiva und Glukokortikoiden unklar 	<ul style="list-style-type: none"> Cleare et al. (1999) McKenzie et al. (1998)
<i>Deng et al. (2019)</i>	Systematischer Übersicht und Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Betablockern bei POTS	<ul style="list-style-type: none"> Kinder und Jugendliche (< 20 Jahre) mit POTS Studiendesigns: RCT und nicht-randomisierte Interventionsstudien 	Betablocker	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung der Symptome von POTS Reduktion der Herzfrequenz keine schwerwiegenden Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> Chen et al. (2011)

Hasan et al. (2020)	Systematische Übersichtsarbeit zur medikamentösen Behandlung bei POTS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit POTS Studiendesigns: Studien mit Kontrollgruppe und mind. einer Woche Follow-up 	Medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch Betablocker, Midodrin, SSRI und Fludrocortison Insgesamt wenig qualitativ hochwertige Evidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Chen et al. (2011) Fu et al. (2011) Moon et al. (2018) Ross et al. (2014)
Knoop et al. (2023)	Systematische Übersichtsarbeit zur subjektiven Symptomlast und zu Behandlungsansätzen bei POTS	<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene mit POTS Studiendesigns: RCT, Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien 	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch Propranolol, Bisoprolol, Pyridostigmin, Desmopressin und Kompressionskleidung 	<ul style="list-style-type: none"> Mar et al. (2014) Moon et al. (2018) Raj et al. (2005) Raj et al. (2009; Smith et al.)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2011)	Bewertung der Evidenz zur medikamentösen Therapien bei ME/CFS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit ME/CFS Studiendesign: RCT 	Medikamentöse Interventionen und Interventionen durch Supplementierungen (z. B. Minerale und Vitamine)	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch Antidepressiva und Fludrocortison inkonsistent 	<ul style="list-style-type: none"> Cleare et al. (1999) McKenzie et al. (1998) Stubhaug et al. (2008)
Rimes und Chalder (2005)	Bewertung der Therapien bei ME/CFS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit ME/CFS Studiendesign: RCT 	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch Hydrocortison sowie kognitive Verhaltenstherapie und abgestufte Bewegungstherapie 	<ul style="list-style-type: none"> Cleare et al. (1999) McKenzie et al. (1998)
Vasavada et al. (2023)	Systematische Übersichtsarbeit zu medikamentösen Behandlungsoptionen bei POTS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit POTS Studiendesigns: RCT, retrospektive Beobachtungsstudien, Fallserien 	Medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch Midodrin, Ivabradin, Bisoprolol, Propranolol, Fludrocortison, Droxidropina, Demospressin, Modafinil, Methylphenidat und Melatonin geringe Stichprobengrößen und methodische Schwächen der Studien 	<ul style="list-style-type: none"> Chen et al. (2011) Hoeldtke et al. (2006) Moon et al. (2018) Raj et al. (2009) Ross et al. (2014) Taub et al. (2021)
Wells et al. (2018)	Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse zur Wirksamkeit von Therapien bei POTS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit POTS Studiendesigns: RCT, Fallserien 	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Moderate Effekte bei Interventionen zur Erhöhung des intravaskulären Volumens und der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie zur Reduktion der Herzfrequenz Insgesamt wenig qualitativ hochwertige Evidenz 	<ul style="list-style-type: none"> Abe et al. (2000) Chen et al. (2011) Fu et al. (2011) Hoeldtke et al. (2006)
Whiting et al. (2001)	Systematische Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit von Therapien bei ME/CFS	<ul style="list-style-type: none"> Patient:innen mit ME/CFS Studiendesigns: RCT, Controlled Trials 	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> Positive Effekte durch kognitive Verhaltenstherapie und abgestufte Bewegungstherapie Evidenz für medikamentöse und immunologische Therapien inkonsistent Begrenzte Evidenz für Nahrungsergänzungsmittel und alternative Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> Cleare et al. (1999) McKenzie et al. (1998)

5 Studien zur Prävention von Long COVID

Im Rahmen der Treffen der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use ergab sich der Wunsch nach einer Ausweitung der Recherche, um Studien zu identifizieren, die die Wirksamkeit der ausgewählten Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffe im Hinblick auf die Prävention von Long COVID untersuchten. Im Fokus stand hierbei nicht die Therapie von Long COVID, sondern die Identifikation von Studien, in denen die ausgewählten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zur Prävention schwerer Verläufe während der akuten Infektion verabreicht wurden und in diesem Kontext die potenzielle Wirkung auf die Prävention von Long COVID untersucht wurde. Hierfür wurden die Artikel, die sich aus der Verwendung des Suchstrings für Stufe 1 ergaben, erneut anhand ihres Titels und Abstracts sowie Volltextes gescreent.

Insgesamt wurde eine Studie identifiziert, die die Wirksamkeit von **Metformin** im Hinblick auf die Prävention von Long COVID anhand eines RCT (2 x 3 faktorielles Design) untersuchte (Bramante et al., 2023). Hierbei wurde die langfristige Wirkung von Metformin, Ivermectin und Fluvoxamin auf die Entwicklung von Long COVID bei Patient:innen mit einer akuten SARS-CoV-2-Infektion untersucht. Insgesamt erhielten 564 Patient:innen über 14 Tage in einer steigenden Dosierung Metformin oder ein Placebo (n = 562). Die kumulative Inzidenz von Long COVID nach zehn Monaten betrug 6,3 % bei Patient:innen, die Metformin erhielten, und 10,4 % bei denjenigen, die ein Placebo bekamen. Dies entspricht einer Risikoreduktion um 41 % (HR = 0,59; p = 0,012). Der positive Effekt von Metformin zeigte sich insbesondere bei einem frühen Behandlungsbeginn innerhalb von drei Tagen nach Symptombeginn. Im Vergleich dazu hatten Ivermectin und Fluvoxamin im Vergleich mit Placebo keinen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz von Long COVID. Eine nachgelagerte Analyse desselben RCT untersuchte zudem den Einfluss von Metformin auf die SARS-CoV-2-Viruslast (Bramante et al., 2024). Dabei zeigte sich, dass Metformin im Vergleich zu Placebo über alle Beobachtungszeitpunkte (Tag 1, 5 und 10) hinweg zu einer signifikanten Reduktion der Viruslast führte (p = 0,027). Auch die Wahrscheinlichkeit einer nachweisbaren Viruslast sowie eines viralen Rebounds von Tag 5 zu Tag 10 waren mit Metformin geringer als mit Placebo. Die Einnahme von Ivermectin und Fluvoxamin war mit keiner signifikanten Veränderung der Viruslast verbunden (Bramante et al., 2024). Die Nebenwirkungen unterschieden sich nicht zwischen den Wirkstoffen, zudem traten keine SUE auf (Bramante et al., 2023; Bramante et al., 2022).

Im Rahmen der erweiterten Recherche wurden acht weitere Studien zu den ausgewählten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen identifiziert, die aufgrund ihres Studiendesigns jedoch der Evidenzklasse 3 zuzuordnen sind. Wenngleich die Studien nicht der gewünschten Evidenzklasse von mindestens IIb entsprechen, werden diese im Folgenden nach dem jeweils untersuchten Wirkstoff geordnet zusammengefasst vorgestellt.

Metformin

Olawore et al. (2024) untersuchten anhand einer Analyse von elektronischen Patient:innendaten die Wirksamkeit von Metformin im Vergleich zu anderen antihyperglykämischen Arzneimitteln (Sulfonylharnstoffe und Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren) im Hinblick auf die Prävention von PASC nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Nach sechs Monaten betrug die kumulative Inzidenz von PASC nach der Behandlung mit Metformin 2,3 %, verglichen mit 2,8 % bei Behandlung mit den Vergleichsarzneimitteln. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Olawore et al., 2024).

Im Rahmen der Treffen der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use wurde auf eine weitere retrospektive Studie, die die Wirksamkeit von Metformin im Hinblick auf die Prävention von Long Covid

untersuchte, hingewiesen. Johnson et al. (2024) untersuchten mittels elektronischer Patient:innen-daten den Effekt der regelmäßigen Einnahme von Metformin bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes auf die Entwicklung von PASC im Vergleich zu Patient:innen mit Typ-2-Diabetes, die keine Insulin-Präparate einnahmen. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von PASC oder das Versterben innerhalb von 180 Tagen nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion definiert. Die Einteilung der Patient:innen erfolgte in zwei separaten Kohorten, abhängig von der Herkunft der jeweils zugrundeliegenden elektronischen Gesundheitsdaten. In der ersten Kohorte war das Risiko für das Auftreten von PASC oder Versterben bei regelmäßiger Einnahme von Metformin signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (HR = 0,79; $p < 0,001$), in der zweiten Kohorte zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied (Johnson et al., 2024).

Dexamethason, Methylprednisolon

Bonet et al. (2023) untersuchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie den Einfluss von Behandlungen bei akuten SARS-CoV-2-Infektionen auf die Entwicklung von PASC bei 1.966 Patient:innen. Bei einer Behandlung mit Dexamethason zeigte sich im Vergleich zu keiner Behandlung eine signifikante Verringerung der Dauer von PASC-Symptomen. Eine Behandlung mit Methylprednisolon war nicht mit einer Verringerung der Dauer von PASC-Symptomen verbunden (Bonet et al., 2023).

Nirmatrelvir/Ritonavir

Chuang et al. (2023) untersuchten mittels elektronischer Patient:innendaten den Effekt der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bei einer akuten SARS-CoV-2-Infektion auf die Entwicklung von Long COVID. Beim Vergleich der Patient:innen, die Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, mit Patient:innen, die kein Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, zeigte sich nach drei bis sechs Monaten kein Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf die Entwicklung von Long COVID (Chuang et al., 2023).

Durstenfeld et al. (2024) führten eine prospektive Beobachtungsstudie durch, um die Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir hinsichtlich der Entstehung von Long COVID zu untersuchen. Im Vergleich mit Patient:innen, die kein Nirmatrelvir/Ritonavir während der akuten SARS-CoV-2-Infektion erhielten, zeigten sich bei der Behandlung keine Unterschiede in der Prävalenz von Long COVID Symptomen in einem Zeitraum von 90 Tagen nach der Infektion (Durstenfeld et al., 2024).

Bei einer Analyse von elektronischen Patient:innendaten von Liu, Wu, Huang, Tsai und Lai (2023) zeigte sich durch die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ein signifikant geringeres Langzeitrisiko für neuropsychiatrische Folgen nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion.

Wang et al. (2024a) untersuchten anhand elektronischer Patient:innendaten den Effekt der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir bei einer akuten SARS-CoV-2-Infektion auf die Entwicklung von Long COVID. Die Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir in der akuten Phase der SARS-CoV-2-Infektion war mit einem signifikant geringeren Risiko, an Long COVID zu erkranken, verbunden (Wang et al., 2024a).

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Wang et al. (2024b) wurde das Risiko für die Entwicklung von Symptomen im Zusammenhang mit Long COVID nach einer SARS-CoV-2-Infektion untersucht. Hierbei zeigte sich nach der Behandlung mit Nirmatrelvir/Ritonavir ein signifikant geringeres Risiko für die Entwicklung von Long COVID Symptomen (Wang et al., 2024b).

Wu et al. (2024) untersuchten mittels elektronischer Patient:innendaten die Inzidenz von PASC nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei Kindern. Wenngleich die Inzidenz bei Patient:innen, die während der Infektion Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, geringer war als bei Patient:innen, die kein Nirmatrelvir/Ritonavir erhielten, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Wu et al., 2024).

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung und Interpretation

Ziel dieses Gutachtens war die Erstellung einer systematischen Übersicht zur aktuellen Evidenz zur Wirksamkeit von ausgewählten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen bei der Behandlung von Long COVID. Insgesamt wurden 43 Artikel im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert. Hiervon untersuchten 29 Primärstudien die Wirksamkeit der ausgewählten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen. Für die Wirkstoffgruppe der Statine sowie für die Wirkstoffe Aripiprazol und Metformin wurden im Rahmen der Recherche keine Studien identifiziert. Trotz der methodischen Heterogenität zeigen viele Untersuchungen positive Effekte auf sowohl objektive als auch subjektive Parameter.

Die acht identifizierten Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva liefern teils unterschiedliche Ergebnisse: So zeigen eine Studie zu Vortioxetin und darauf basierende Post-hoc Analysen positive Effekte auf kognitive Funktionen, funktionelle Beeinträchtigungen, Depressionssymptomatik und die Lebensqualität (Badulescu et al., 2024; Kwan et al., 2024; Le et al., 2024; McIntyre et al., 2024). Im Gegensatz dazu war die Evidenz für andere Antidepressiva wie Duloxetin, Sertraline und Mirtazapin schwächer (Arnold et al., 2015; Mar et al., 2014; Stubhaug et al., 2008). Eine weitere Studie untersuchte Agomelatin bei Patient:innen mit ME/CFS und zeigte signifikante Verbesserungen bei Fatigue und der Lebensqualität (Pardini et al., 2014). Die Ergebnisse von Pardini et al. (2014) werden durch eine Studie mit geringerer Evidenzklasse gestützt, die ebenfalls positive Effekte durch die Behandlung mit Agomelatin dokumentierte (Medvedev, Bogolepova, Morozov & Kvasnikov, 2024). Betablocker wurden in insgesamt neun Studien untersucht. In mehreren Studien wurde über signifikante Verbesserungen in verschiedenen Bereichen, darunter orthostatische Symptome, Depressionssymptomatik, Lebensqualität, Dyspnoe sowie leistungsphysiologische und hämodynamische Parameter, berichtet (Abe et al., 2000; Arnold et al., 2013; Dal Negro et al., 2022; Fu et al., 2011; Moon et al., 2018; Raj et al., 2009; Smith et al., 2020). Insbesondere Propranolol bewirkte in mehreren Untersuchungen eine Reduktion der Herzfrequenz. Hinsichtlich der Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide konnten lediglich vier Studien zu Hydrocortison identifiziert werden, deren Evidenz zur Wirksamkeit überdies heterogen und begrenzt ist. Während die Patient:innen in einer Studie von einer Verbesserung subjektiver Fatigue-Symptome berichteten, zeigten objektive Messungen keine Unterschiede durch die Behandlung auf. Ebenso zeigten sich innerhalb der Studie Unterschiede in Abhängigkeit des Messinstruments für psychiatrische Symptome (Cleare et al., 1999). Zudem bewirkte die Behandlung mit Hydrocortison in einer Studie eine Unterdrückung der Nebennierenfunktion (McKenzie et al., 1998). Ivabradin hatte in zwei Studien positive Effekte auf die Herzfrequenz sowie die Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit POTS (Abdelnabi et al., 2023; Taub et al., 2021). Die Ergebnisse zu Midodrin zeigten bei Patient:innen mit POTS signifikante Verbesserungen der orthostatischen Symptome und hämodynamischen Parameter, wie der Herzfrequenz (Chen et al., 2011; Hoeldtke et al., 2006; Ross et al., 2014). Insbesondere bei Kindern mit POTS zeigte sich Midodrin effektiver als Metoprolol, wobei auch eine geringere Rückfallrate hinsichtlich orthostatischer Symptome nach Langzeitbeobachtung festgestellt wurde (Chen et al., 2011). Während die Behandlung mit Midodrin bei neuropathischem POTS vielversprechende Effekte zeigte, waren bei hyperadrenergem POTS keine signifikanten Verbesserungen erkennbar (Ross et al., 2014). Im Rahmen der Recherche konnte nur eine Studie zur Wirksamkeit von Naltrexon identifiziert werden, in der die Behandlung mit niedrig dosiertem Naltrexon untersucht wurde und deutliche Verbesserungen von Symptomen im Zusammenhang mit Long COVID beobachtet wurden (O'Kelly et al., 2022). Ergänzend dazu stützen Studien mit einer geringeren Evidenzklasse die Ergebnisse von O'Kelly et al. (2022) indem sie positive Effekte zeigen, insbesondere auf die Lebensqualität sowie auf Symptome wie Fatigue (Isman et al., 2024; Polo et al., 2019). Die Behandlung

mit Pyridostigmin bewirkte positive Effekte auf pulmonale und hämodynamische Parameter sowie auf Parameter der Leistungsphysiologie und Symptome bei POTS (Joseph et al., 2022; Raj et al., 2005). In Kombination mit Betablockern zeigte Pyridostigmin jedoch keinen zusätzlichen Nutzen, der über die Wirksamkeit von Propranolol und Bisoprolol hinausging (Moon et al., 2018).

Die einzige identifizierte Studie zur Wirksamkeit von Nirmatrelvir/Ritonavir konnte keine signifikanten Verbesserungen der Long COVID-Symptomatik nachweisen (Geng et al., 2024). Weitere Studien deuten jedoch auf mögliche präventive Effekte bei frühzeitiger Gabe während der akuten SARS-CoV-2-Infektion hin (Liu et al., 2023; Wang et al., 2024a; Wang et al., 2024b). Ebenso zeigen sich bei Metformin, bei fehlender Evidenz im Rahmen der Recherche, bei frühzeitiger Behandlung während der akuten Infektion Hinweise im Hinblick auf die Prävention von Long COVID (Bramante et al., 2023).

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien müssen unter Berücksichtigung einiger Aspekte interpretiert werden. So zeigt sich in Studien aus Stufe 1 eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich der Einschlusskriterien der Studienpopulationen sowie des Zeitraums zwischen der initialen SARS-CoV-2-Infektion und der Studienteilnahme, wenngleich alle Studienpopulationen Symptomatiken aufwiesen, die dem klinischen Bild entsprechen, das als Long COVID bezeichnet wird. McIntyre et al. (2024) – und somit auch die Post-hoc-Analysen von Badulescu et al. (2024), Kwan et al. (2024) und Le et al. (2024) – orientierten sich an der WHO-Definition für Long COVID, wonach Symptome innerhalb von drei Monaten nach der Infektion auftreten und mindestens zwei Monate andauern (WHO, 2021), machten jedoch keine konkreten Angaben zur Dauer der Symptome. Dal Negro et al. (2022) definierten die Studienpopulation hingegen über das Vorhandensein anhaltender Dyspnoe nach einer COVID-19-Pneumonie, die durchschnittliche Dauer nach Krankenhausentlassung bis zur Studienteilnahme betrug 13,3 Wochen. Geng et al. (2024) schlossen Patient:innen ein, die unter den post-akuten Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion (PASC) litten, die durchschnittliche Dauer der Symptomatik betrug 17,5 Monate. O'Kelly et al. (2022) betrachteten wiederum Patient:innen mit Symptomen, die länger als sechs Monate nach der Infektion anhielten, wobei die durchschnittliche Dauer bei 333 Tagen lag. Dies zeigt, dass auch in aktuellen Studien keine einheitliche Definition von Long COVID, wie sie von der WHO vorgeschlagen wurde, angewendet wird und verdeutlicht die Vielfalt und Heterogenität der Symptomatik im Zusammenhang mit Long COVID. Zudem verfügte ein Großteil der Studien über vergleichsweise kleine Stichprobengrößen, lediglich fünf Studien besaßen Stichproben mit über 100 Patient:innen. Außerdem wurden in vielen der eingeschlossenen Studien keine Effektgrößen berichtet, was die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Ohne Angaben zur Effektstärke bleibt unklar, in welchem Ausmaß die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen tatsächlich bedeutsam sind, was das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse erhöht.

Ein weiterer Aspekt bei der Bewertung der Wirksamkeit der ausgewählten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen ist die Messung und Interpretation der Behandlungserfolge. Während bei vielen Studien die Messung der Wirksamkeit der Behandlung auf sowohl objektiven Parametern, wie der Verbesserung der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, sowie subjektiven Einschätzungen der Patient:innen beruhte, maßen einige Studien die Wirksamkeit ausschließlich anhand objektiver Parameter. So wurden zwar, bspw. in den Studien von Arnold et al. (2013) und Ross et al. (2014), durch die Behandlung mit Betablockern bzw. Midodrin Verbesserungen von hämodynamischen und leistungsphysiologischen Parametern beobachtet, inwiefern diese auch mit einer Steigerung der Lebensqualität und einer positiven Beeinflussung des Alltags der Patient:innen einhergingen, bleibt jedoch unklar. Auch die Ergebnisse von Raj et al. (2009) zeigen beim Vergleich der Wirksamkeit von niedrig- und hochdosiertem Propranolol zwar eine Verbesserung der Herzfrequenz und des Blutdrucks durch hochdosiertes Propranolol, allerdings wurde eine stärkere Verbesserung der von Patient:innen berichteten Symptome durch die Behandlung mit niedrigdosiertem Propranolol beobachtet. Im Hinblick auf den wahrgenommenen

Nutzen einer Intervention für Long COVID-Patient:innen sei auch auf das Konzept der „minimum clinically important difference“ (MCID – minimal klinisch wichtige Differenz) hingewiesen, ein Ansatz zur Erfassung des Patient:innennutzens, der den minimalen Nutzen einer Therapie beschreibt, der für Patient:innen von Bedeutung ist (Jaeschke, Singer & Guyatt, 1989). Auch in Interventionsstudien mit Long COVID-Patient:innen wurde dieser Ansatz schon genutzt, um den tatsächlichen, von Patient:innen selbst eingeschätzten Nutzen einer Therapie abzubilden (Bodey et al., 2024; Del Corral, Fabero-Garrido, Plaza-Manzano, Navarro-Santana, Fernández-de-Las-Peñas & López-de-Uralde-Villanueva, 2023). Wenngleich in vielen der eingeschlossenen Studien im Hinblick auf ihre erhobenen Outcomes statistisch signifikante Veränderungen beobachtet wurden, wurde die MCID zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit der Interventionen in keiner der Studien herangezogen. Aufgrund der Möglichkeit, die Ergebnisse von Studien im Kontext der Lebensqualität und des subjektiven Behandlungserfolgs besser zu bewerten, sollten zukünftige Studien zur Wirksamkeit von Interventionen bei Long COVID die MCID berücksichtigen, um so die Aussagekraft ihrer Ergebnisse hinsichtlich des Patient:innennutzens zu verbessern.

Ferner hatten einige der eingeschlossenen Studien keine Vergleichsgruppe mit Patient:innen, die mit einem Placebo behandelt wurden. Teilweise war dies, im Fall von Prä-Post-Kohortenstudien, durch das Studiendesign bedingt, bei dem keine Kontrollgruppe vorgesehen ist. In anderen Fällen, z. B. in der Studie von Moon et al. (2018), wurde die Wirksamkeit von Propranolol oder Bisoprolol, jeweils mit oder ohne Pyridostigmin, direkt miteinander verglichen, jedoch ohne eine Placebogruppe als Vergleichsgruppe zur zusätzlichen Kontrolle. Dies erschwert die Beurteilung, ob die beobachteten Effekte ausschließlich auf die Behandlung zurückzuführen sind oder ob ein Placeboeffekt eine Rolle gespielt haben könnte.

6.2 Limitationen der Recherche

Trotz der systematischen Vorgehensweise sind hinsichtlich der Ergebnisse des vorliegenden Gutachtens einige methodische Limitationen zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Recherche basieren auf einem festgelegten Stichtag (07.08.2024), an dem die Recherche in der Datenbank PubMed via MEDLINE durchgeführt wurde, wodurch nach dem Stichtag veröffentlichte, potentiell relevante Studien nicht eingeschlossen werden konnten. Die Recherche beschränkte sich zudem lediglich auf eine Datenbank. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Ausweitung der Recherche auf andere Datenbanken zu weiteren für das Gutachten relevanten Studien geführt hätte. Darüber hinaus beschränkte sich die Recherche ausschließlich auf deutsch- und englischsprachige Publikationen, wodurch anderssprachige, relevante Studien möglicherweise ausgeschlossen wurden. In einigen der eingeschlossenen Studien war die Berichtsqualität zudem unzureichend, insbesondere hinsichtlich der Beschreibung der Methodik und der Interventionsdetails. Diese lückenhaften Angaben erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse und die Bewertung des Biasrisikos. Ferner ist allgemein anzumerken, dass eine systematische Evidenzrecherche dem Risiko eines Publikationsbias unterliegt, wodurch relevante, aber nicht publizierte Studien fehlen können.

7 Fazit

Wenngleich eine Vielzahl von Studien identifiziert wurde, die die Wirksamkeit relevanter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen bei Patient:innen mit ME/CFS oder POTS untersuchten, ist die Evidenzlage bei Patient:innen mit Long COVID aktuell begrenzt. Jedoch handelt es sich bei Long COVID um eine relativ „junge“ Erkrankung, wodurch eine umfassende Forschung derzeit noch nicht verfügbar ist. Dennoch weisen die identifizierten Studien auf potentiell vielversprechende Ansätze hin, die zur

Weiterentwicklung und Optimierung der Behandlung von Patient:innen mit Long COVID beitragen können. Auch wenn für bestimmte Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen keine Evidenz zur Wirksamkeit vorliegt und einige Studien keine signifikanten Effekte nachweisen konnten, deuten aktuelle Studien darauf hin, dass eine frühzeitige Behandlung während der akuten Infektion potentiell präventive Effekte haben könnte.

8 Literaturverzeichnis

- Abdelnabi, M., Saleh, Y., Ahmed, A., Benjanuwattra, J., Leelaviwat, N. & Almaghraby, A. (2023). Ivabradine effects on COVID-19-associated postural orthostatic tachycardia syndrome: a single center prospective study. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 13(3), S. 162–167.
- Abe, H., Nagatomo, T., Kohshi, K., Numata, T., Kikuchi, K., Sonoda, S., Mizuki, T., Kuroiwa, A. & Nakashima, Y. (2000). Heart Rate and Plasma Cyclic AMP Responses to Isoproterenol Infusion and Effect of Beta-Adrenergic Blockade in Patients with Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 36(2000), S. S79. DOI: <<https://doi.org/aspx>>.
- Amdal, C. D., Pe, M., Falk, R. S., Piccinin, C., Bottomley, A., Arraras, J. I., Darlington, A. S., Hofsø, K., Holzner, B., Jørgensen, N. M. H., Kulis, D., Rimehaug, S. A., Singer, S., Taylor, K., Wheelwright, S. & Bjordal, K. (2021). Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 30(12), S. 3367–3381. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11136-021-02908-z>>.
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (Hrsg.). (2023). *AWMF-Regelwerk Leitlinien. Von der Planung bis zur Publikation. (Version 2.1 vom 05.09.2023)*. Online: <<https://www.awmf.org/regelwerk/>>.
- Arnold, A. C., Okamoto, L. E., Diedrich, A., Paranjape, S. Y., Raj, S. R., Biaggioni, I. & Gamboa, A. (2013). Low-dose propranolol and exercise capacity in postural tachycardia syndrome: a randomized study. *Neurology*, 80(21), S. 1927–1933. DOI: <<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e310>>.
- Arnold, L. M., Blom, T. J., Welge, J. A., Mariutto, E. & Heller, A. (2015). A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*, 56(3), S. 242–253. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.psym.2014.12.003>>.
- Badulescu, S., Le, G. H., Wong, S., Kwan, A. T. H., Guo, Z., Teopiz, K. M., Phan, L., Subramaniapillai, M., Rosenblat, J. D., Mansur, R. B. & McIntyre, R. S. (2024). Impact of vortioxetine on psychosocial functioning moderated by symptoms of fatigue in post-COVID-19 condition: a secondary analysis. *Neurological Sciences*, 45(4), S. 1335–1342. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10072-024-07377-z>>.
- Barnes, B., Buchmann, M., Mumm, R., Nowossadek, E., Peitz, D., Prütz, F., Wachtler, B. & Wiencke, A. (2022). Evidenzsynthesen in Public Health: ein Überblick. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 175, S. 17–28. (Originaltitel „Evidence syntheses in public health: An overview“). DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2022.09.003>>.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Hrsg.). (2024). *Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use*. Online: <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevanten-Themen/Expertengruppe-Long-COVID-Off-Label-Use/_node.html>.
- BMG – Bundesministerium für Gesundheit (Hrsg.). (2024). *Wissenswertes zu Long COVID*. Online: <<https://www.bmg-longcovid.de/infobox/wissenswertes-fuer-erkrankte-und-interessierte>> (abgerufen am 31.01.2025).
- Bodey, R., Grimaldi, J., Tait, H., Godfrey, B., Witton, S., Shardha, J., Tarrant, R. & Sivan, M. (2024). How Long Is Long COVID? Evaluation of Long-Term Health Status in Individuals Discharged from a

Specialist Community Long COVID Service. *Journal of Clinical Medicine*, 13(19). DOI: <<https://doi.org/10.3390/jcm13195817>>.

Bonet, D. B., Vélez, O. A. C., Jordà, X. D., Serrano, M. C., Rivera, M. P., Admetlló, M., Blasco, A. H., Godia, E. C., Navarro, E. M., Ezquerra, G. P., Aguin, Z. P., Gargallo, M. C. C., Garcia, J. G. G., Vilar-nau, E. B., Chiaradia, D. R., Castells, X., Gea, J., Horcajada, J. P. & Villar-García, J. (2023). Treatment of COVID-19 during the Acute Phase in Hospitalized Patients Decreases Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 12(12), S. 4158. DOI: <<https://doi.org/10.3390/jcm12124158>>.

Bramante, C. T., Beckman, K. B., Mehta, T., Karger, A. B., Odde, D. J., Tignanelli, C. J., Buse, J. B., Johnson, D. M., Watson, R. H. B., Daniel, J. J., Liebovitz, D. M., Nicklas, J. M., Cohen, K., Puskarich, M. A., Belani, H. K., Siegel, L. K., Klatt, N. R., Anderson, B., Hartman, K. M., Rao, V., Hagen, A. A., Patel, B., Fenno, S. L., Avula, N., Reddy, N. V., Erickson, S. M., Friction, R. D., Lee, S., Griffiths, G., Pullen, M. F., Thompson, J. L., Sherwood, N. E., Murray, T. A., Rose, M. R., Boulware, D. R. & Huling, J. D. (2024). Favorable Antiviral Effect of Metformin on SARS-CoV-2 Viral Load in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*, 79(2), S. 354–363. DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciae159>>.

Bramante, C. T., Buse, J. B., Liebovitz, D. M., Nicklas, J. M., Puskarich, M. A., Cohen, K., Belani, H. K., Anderson, B. J., Huling, J. D., Tignanelli, C. J., Thompson, J. L., Pullen, M., Wirtz, E. L., Siegel, L. K., Proper, J. L., Odde, D. J., Klatt, N. R., Sherwood, N. E., Lindberg, S. M., Karger, A. B., Beckman, K. B., Erickson, S. M., Fenno, S. L., Hartman, K. M., Rose, M. R., Mehta, T., Patel, B., Griffiths, G., Bhat, N. S., Murray, T. A. & Boulware, D. R. (2023). Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(10), S. 1119–1129. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00299-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00299-2)>.

Bramante, C. T., Huling, J. D., Tignanelli, C. J., Buse, J. B., Liebovitz, D. M., Nicklas, J. M., Cohen, K., Puskarich, M. A., Belani, H. K., Proper, J. L., Siegel, L. K., Klatt, N. R., Odde, D. J., Luke, D. G., Anderson, B., Karger, A. B., Ingraham, N. E., Hartman, K. M., Rao, V., Hagen, A. A., Patel, B., Fenno, S. L., Avula, N., Reddy, N. V., Erickson, S. M., Lindberg, S., Friction, R., Lee, S., Zaman, A., Saveraid, H. G., Tordsen, W. J., Pullen, M. F., Biros, M., Sherwood, N. E., Thompson, J. L., Boulware, D. R. & Murray, T. A. (2022). Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *The New England journal of medicine*, 387(7), S. 599–610. DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201662>>.

Bundessozialgericht (Hrsg.). (2002). [Urteil]. Az.: B 1 KR 37/00 R.

Chambers, D., Bagnall, A.M., Hempe, S. (Hrsg.) & Forbes, C. (2006). Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(10), S. 506–520. DOI: <<https://doi.org/10.1177/014107680609901012>>.

Chen, L., Wang, L., Sun, J., Qin, J., Tang, C., Jin, H. & Du, J. (2011). Midodrine hydrochloride is effective in the treatment of children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 75(4), S. 927–931. DOI: <<https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0514>>.

Chuang, M.-H., Wu, J.-Y., Liu, T.-H., Hsu, W.-H., Tsai, Y.-W., Huang, P.-Y. & Lai, C.-C. (2023). Efficacy of nirmatrelvir and ritonavir for post-acute COVID-19 sequelae beyond 3 months of SARS-CoV-2

- infection. *Journal of Medical Virology*, 95(4), S. e28750. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jmv.28750>>.
- Cleare, A. J., Heap, E., Malhi, G. S., Wessely, S., O'Keane, V. & Miell, J. (1999). Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet (London, England)*, 353(9151), S. 455–458. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04074-4)>.
- Cleare, A. J., O'Keane, V. & Miell, J. (2001). Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clinical Endocrinology*, 55(1), S. 113–119. DOI: <<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01341.x>>.
- Cleare, A. J., O'Keane, V. & Miell, J. P. (2004). Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 29(6), S. 724–732. DOI: <[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(03\)00104-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(03)00104-5)>.
- Cleare, A. J., Reid, S., Chalder, T., Hotopf, M. & Wessely, S. (2015). Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clinical Evidence*, 2015.
- Crosby, L. D., Kalanidhi, S., Bonilla, A., Subramanian, A., Ballon, J. S. & Bonilla, H. (2021). Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. *Journal of translational medicine*, 19(1), S. 50. DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12967-021-02721-9>>.
- Dal Negro, R. W., Turco, P. & Povero, M. (2022). Nebivolol: an effective option against long-lasting dyspnoea following COVID-19 pneumonia-a pivotal double-blind, cross-over controlled study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 17.
- Del Corral, T., Fabero-Garrido, R., Plaza-Manzano, G., Navarro-Santana, M. J., Fernández-de-Las-Peñas, C. & López-de-Uralde-Villanueva, I. (2023). Minimal Clinically Important Differences in EQ-5D-5L Index and VAS after a Respiratory Muscle Training Program in Individuals Experiencing Long-Term Post-COVID-19 Symptoms. *Biomedicines*, 11(9). DOI: <<https://doi.org/10.3390/biomedicines11092522>>.
- Deng, X., Zhang, Y., Liao, Y. & Du, J. (2019). Efficacy of β-Blockers on Postural Tachycardia Syndrome in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 7, S. 460. DOI: <<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00460>>.
- Durstenfeld, M. S., Peluso, M. J., Lin, F., Peyser, N. D., Isasi, C., Carton, T. W., Henrich, T. J., Deeks, S. G., Olgin, J. E., Pletcher, M. J., Beatty, A. L., Marcus, G. M. & Hsue, P. Y. (2024). Association of nirmatrelvir for acute SARS-CoV-2 infection with subsequent Long COVID symptoms in an observational cohort study. *Journal of Medical Virology*, 96(1), S. e29333. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jmv.29333>>.
- Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use (Hrsg.). (2024). *Long COVID - Arzneimittel. Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung von Long COVID-Erkrankten*. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (Hrsg.). Online: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/ZulRelThemen/therapie-kompass.pdf?__blob=publicationFile>.
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Florencio, L. L., Cuadrado, M. L., Plaza-Manzano, G. & Navarro-Santana, M. (2021). Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis.

European journal of internal medicine, 92, S. 55–70. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>>.

Fu, Q., Vangundy, T. B., Shibata, S., Auchus, R. J., Williams, G. H. & Levine, B. D. (2011). Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*, 58(2), S. 167–175. DOI: <<https://doi.org/10.1161/HYPERTEN-SIONAHA.111.172262>>.

Geng, L. N., Bonilla, H., Hedlin, H., Jacobson, K. B., Tian, L., Jagannathan, P., Yang, P. C., Subramanian, A. K., Liang, J. W., Shen, S., Deng, Y., Shaw, B. J., Botzheim, B., Desai, M., Pathak, D., Jazayeri, Y., Thai, D., O'Donnell, A., Mohapatra, S., Leang, Z., Reynolds, G. Z. M., Brooks, E. F., Bhatt, A. S., Shafer, R. W., Miglis, M. G., Quach, T., Tiwari, A., Banerjee, A., Lopez, R. N., Jesus, M. de, Charnas, L. R., Utz, P. J. & Singh, U. (2024). Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, 184(9), S. 1024–1034. DOI: <<https://doi.org/10.1001/jamaintern-med.2024.2007>>.

Goodnick, P. J., Sandoval, R., Brickman, A. & Klimas, N. G. (1992). Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biological Psychiatry*, 32(9), S. 834–838. DOI: <[https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90087-g](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90087-g)>.

Hasan, B., Almasri, J., Marwa, B., Klaas, K. M. & Fischer, P. R. (2020). Treatment of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome With Medication: A Systematic Review. *Journal of child neurology*, 35(14), S. 1004–1016. DOI: <<https://doi.org/10.1177/0883073820948679>>.

Higgins, J. & Green, S. (Hrsg.). (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. (Cochrane book series). Chichester: Wiley.

Higgins, J. P., Li, T. & Sterne, J. (2021). *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2)*. Online: <<https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/rob-2-for-crossover-trials>>.

Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. & Welch, V. A. (Hrsg.). (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. version 6.4 (updated August 2023)*. Online: <www.training.cochrane.org/handbook>.

Hoeldtke, R. D., Bryner, K. D., Hoeldtke, M. E. & Hobbs, G. (2006). Treatment of postural tachycardia syndrome: a comparison of octreotide and midodrine. *Clinical Autonomic Research*, 16(6), S. 390–395. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s10286-006-0373-0>>.

Isman, A., Nyquist, A., Strecker, B., Harinath, G., Lee, V., Zhang, X. & Zalzala, S. (2024). Low-dose naloxone and NAD+ for the treatment of patients with persistent fatigue symptoms after COVID-19. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 36, S. 100733. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100733>>.

Jaeschke, R., Singer, J. & Guyatt, G. H. (1989). Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled clinical trials*, 10(4), S. 407–415. DOI: <[https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6)>.

Johnson, S. G., Abedian, S., Stürmer, T., Huling, J. D., Lewis V, C., Buse, J. B., Brosnahan, S. B., Mudumbi, P. C., Erlandson, K. M., McComsey, G. A., Arnold, J., Wiggen, T. D., Wong, R., Murphy, S., Rosen, C., Kaushal, R., Weiner, M. G. & Bramante, C. (2024). Prevalent Metformin Use in Adults With Diabetes and the Incidence of Long COVID: An EHR-Based Cohort Study From the

RECOVER Program. *Diabetes care*, 47(11), S. 1930–1940. DOI: <<https://doi.org/10.2337/DCa24-0032>>.

Joseph, P., Pari, R., Miller, S., Warren, A., Stovall, M. C., Squires, J., Chang, C.-J., Xiao, W., Waxman, A. B. & Systrom, D. M. (2022). Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest*, 162(5), S. 1116–1126. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.04.146>>.

Knoop, I., Picariello, F., Jenkinson, E., Gall, N., Chisari, C. & Moss-Morris, R. (2023). Self-reported symptom burden in postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): A narrative review of observational and interventional studies. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*, 244, S. 103052. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103052>>.

Kreijkamp-Kaspers, S., Benu, E. W., Staines, D. & van Driel, M. L. (2011). Treating chronic fatigue Syndrome: A study into the scientific evidence for pharmacological treatments. *Australian Family Physician*, 40(11), S. 907.

Kwan, A. T. H., Le, G. H., Guo, Z., Ceban, F., Teopiz, K. M., Rhee, T. G., Ho, R., Di Vincenzo, J. D., Badulescu, S., Meshkat, S., Cao, B., Rosenblat, J. D., Dev, D. A., Phan, L., Subramaniapillai, M. & McIntyre, R. S. (2024). Impacts of metabolic disruption, body mass index and inflammation on cognitive function in post-COVID-19 condition: a randomized controlled trial on vortioxetine. *Annals of General Psychiatry*, 23(1), S. 10. DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12991-024-00494-1>>.

Le, G. H., Kwan, A. T. H., Guo, Z., Wong, S., Badulescu, S., Gill, H., Teopiz, K. M., Meshkat, S., Ceban, F., Phan, L., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Rosenblat, J. D., Mansur, R. B., d'Andrea, G., Ho, R., Rhee, T. G. & McIntyre, R. S. (2024). Impact of elevated body mass index (BMI) on cognitive functioning and inflammation in persons with post-COVID-19 condition: a secondary analysis. *Acta neuropsychiatrica*, S. 1–7. DOI: <<https://doi.org/10.1017/neu.2024.16>>.

Lewthwaite, H., Byrne, A., Brew, B. & Gibson, P. G. (2023). Treatable traits for long COVID. *Respirology*, 28(11), S. 1005–1022. DOI: <<https://doi.org/10.1111/resp.14596>>.

Liu, T.-H., Wu, J.-Y., Huang, P.-Y., Tsai, Y.-W. & Lai, C.-C. (2023). The effect of nirmatrelvir-ritonavir on the long-term risk of neuropsychiatric sequelae following COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 95(7), S. e28951. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jmv.28951>>.

Mar, P. L., Raj, V., Black, B. K., Biaggioni, I., Shibao, C. A., Paranjape, S. Y., Dupont, W. D., Robertson, D. & Raj, S. R. (2014). Acute hemodynamic effects of a selective serotonin reuptake inhibitor in postural tachycardia syndrome: a randomized, crossover trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(2), S. 155–161. DOI: <<https://doi.org/10.1177/0269881113512911>>.

McIntyre, R. S., Phan, L., Kwan, A. T. H., Mansur, R. B., Rosenblat, J. D., Guo, Z., Le, G. H., Lui, L. M. W., Teopiz, K. M., Ceban, F., Lee, Y., Bailey, J., Ramachandra, R., Di Vincenzo, J., Badulescu, S., Gill, H., Drzadzewski, P. & Subramaniapillai, M. (2024). Vortioxetine for the treatment of post-COVID-19 condition: a randomized controlled trial. *Brain: a journal of neurology*, 147(3), S. 849–857. DOI: <<https://doi.org/10.1093/brain/awad377>>.

McKenzie, R., O'Fallon, A., Dale, J., Demitrack, M., Sharma, G., Deloria, M., Garcia-Borreguero, D., Blackwelder, W. & Straus, S. E. (1998). Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 280(12), S. 1061–1066. DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.280.12.1061>>.

- Medvedev, V. E., Bogolepova, A. N., Morozov, D. P. & Kvasnikov, B. (2024). The effectiveness and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 infection in Russian daily clinical practice (TELESPHOR study). *Authorea Preprints*. DOI: <<https://doi.org/10.22541/au.171369124.48862497/v1>>.
- Moon, J., Kim, D.-Y., Lee, W.-J., Lee, H. S., Lim, J.-A., Kim, T.-J., Jun, J.-S., Park, B., Byun, J.-I., Sunwoo, J.-S., Lee, S.-T., Jung, K.-H., Park, K.-I., Jung, K.-Y., Kim, M., Lee, S. K. & Chu, K. (2018). Efficacy of Propranolol, Bisoprolol, and Pyridostigmine for Postural Tachycardia Syndrome: a Randomized Clinical Trial. *Neurotherapeutics*, 15(3), S. 785–795. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0612-9>>.
- Naik, H., Cooke, E., Boulter, T., Dyer, R., Bone, J. N., Tsai, M., Cristobal, J., McKay, R. J., Song, X. & Nacul, L. (2024). Low-dose naltrexone for post-COVID fatigue syndrome: a study protocol for a double-blind, randomised trial in British Columbia. *BMJ open*, 14(5), S. e085272. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-085272>>.
- O'Kelly, B., Vidal, L., McHugh, T., Woo, J., Avramovic, G. & Lambert, J. S. (2022). Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 24, S. 100485. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100485>>.
- Olawore, O., Turner, L. E., Evans, M. D., Johnson, S. G., Huling, J. D., Bramante, C. T., Buse, J. B. & Stürmer, T. (2024). Risk of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Anti-Hyperglycemic Medications. *Clinical Epidemiology*, S. 379–393.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P. & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, S. n71. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>>.
- Pardini, M., Cordano, C., Benassi, F., Mattei, C., Sassos, D., Guida, S., Serrati, C., Primavera, A., Amore, A., Cocito, L. & Gialloreto, L. E. (2014). Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), S. 939–944.
- Polo, O., Pesonen, P. & Tuominen, E. (2019). Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 7(4), S. 207–217. DOI: <<https://doi.org/10.1080/21641846.2019.1692770>>.
- Raj, S. R., Black, B. K., Biaggioni, I., Harris, P. A. & Robertson, D. (2005). Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation*, 111(21), S. 2734–2740. DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.497594>>.
- Raj, S. R., Black, B. K., Biaggioni, I., Paranjape, S. Y., Ramirez, M., Dupont, W. D. & Robertson, D. (2009). Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*, 120(4). DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIO-NHA.108.846501>>.
- Renz-Polster, H. & Scheibenbogen, C. (2022). Wenn COVID nicht aufhört: Post-COVID-Verläufe mit Fatigue und Belastungsintoleranz. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 147(20),

- S. 1320–1330. (Originaltitel „When COVID does not heal: post-COVID courses with fatigue and exercise intolerance“). DOI: <<https://doi.org/10.1055/a-1849-8953>>.
- Rimes, K. A. & Chalder, T. (2005). Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine*, 55(1), S. 32–39. DOI: <<https://doi.org/10.1093/occmed/kqi015>>.
- RKI – Robert Koch Institut (Hrsg.). (2023). *Long COVID*. Online: <https://www.rki.de/Shared-Docs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html> (abgerufen am 30.07.2024).
- Ross, A. J., Ocon, A. J., Medow, M. S. & Stewart, J. M. (2014). A double-blind placebo-controlled cross-over study of the vascular effects of midodrine in neuropathic compared with hyperadrenergic postural tachycardia syndrome. *Clinical Science*, 126(4), S. 289–296. DOI: <<https://doi.org/10.1042/CS20130222>>.
- SGB V – Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung vom 30.07.2024. Online: <https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf> (abgerufen am 02.08.2024).
- Smith, E. C., Diedrich, A., Raj, S. R., Gamboa, A., Shibao, C. A., Black, B. K., Peltier, A., Paranjape, S. Y., Biaggioni, I. & Okamoto, L. E. (2020). Splanchnic venous compression enhances the effects of β -blockade in the treatment of postural tachycardia syndrome. *Journal of the American Heart Association*, 9(14).
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., Reeves, B. C., Shepherd, S., Shrier, I., Stewart, L. A., Tilling, K., White, I. R., Whiting, P. F. & Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, S. I4898. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.i4898>>.
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., Ramsay, C. R., Regidor, D., Rothstein, H. R., Sandhu, L., Santaguida, P. L., Schünemann, H. J., Shea, B., Shrier, I., Tugwell, P., Turner, L., Valentine, J. C., Waddington, H., Waters, E., Wells, G. A., Whiting, P. F. & Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. Unter Mitarbeit v. J. A. C. Sterne, M. A. Hernán, B. C. Reeves, J. Savović, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari, I. Boutron, J. R. Carpenter, A.-W. Chan, R. Churchill, J. J. Deeks, A. Hróbjartsson, J. Kirkham, P. Jüni, Y. K. Loke, T. D. Pigott, C. R. Ramsay, D. Regidor, H. R. Rothstein, L. Sandhu, P. L. Santaguida, H. J. Schünemann, B. Shea, I. Shrier, P. Tugwell, L. Turner, J. C. Valentine, H. Waddington, E. Waters, G. A. Wells, P. F. Whiting & J. P. T. Higgins. *BMJ*, 355, S. i4919. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>>.
- Stewart, J. M., Munoz, J. & Weldon, A. (2002). Clinical and physiological effects of an acute alpha-1 adrenergic agonist and a beta-1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance. *Circulation*, 106(23), S. 2946–2954. DOI: <<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000040999.00692.F3>>.
- Stubhaug, B., Lie, S. A., Ursin, H. & Eriksen, H. R. (2008). Cognitive-behavioural therapy v. mirtazapine for chronic fatigue and neurasthenia: randomised placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 192(3), S. 217–223. Online: <<https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/cognitivebehavioural-therapy-v-mirtazapine-for-chronic-fatigue-and-neurasthenia-randomised-placebocontrolled-trial/816feb91b785a52b1555584829d8fe32>>.

Taub, P. R., Zadourian, A., Lo, H. C., Ormiston, C. K., Golshan, S. & Hsu, J. C. (2021). Randomized Trial of Ivabradine in Patients With Hyperadrenergic Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(7), S. 861–871. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.029>>.

Vasavada, A. M., Verma, D., Sheggari, V., Ghetiya, S., Chirumamilla, P. C., Kotak, R. A., Mahapatra, S. S., Patel, T. & Jain, M. (2023). Choices and Challenges With Drug Therapy in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*, 15(5), S. e38887. DOI: <<https://doi.org/10.7759/cureus.38887>>.

Wang, F., Zang, C., Li, H., Khullar, D., Zhang, Y., Strobel, S., Chen, Y., Sala, M., Patel, P., Comellas, A., Wylam, A., Weiner, M., Forrest, C., Carton, T. & Kaushal, R. (2024a). Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir in Protecting Long COVID for Outpatient Adult Patients - A Large-Scale Observational Cohort Study from the RECOVER Initiative. *Research Square*, S. rs.3.rs-4536807. DOI: <<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4536807/v1>>.

Wang, H., Wei, Y., Hung, C. T., Lin, G., Jiang, X., Li, C., Jia, K. M., Yam, C. H. K., Chow, T. Y., Ho, J. Y.-E., Wang, Y., Zhao, S., Guo, Z., Li, K., Yang, A., Mok, C. K. P., Hui, D. S. C., Yeoh, E. K. & Chong, K. C. (2024b). Association of nirmatrelvir-ritonavir with post-acute sequelae and mortality in patients admitted to hospital with COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(10), S. 1130–1140. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00217-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00217-2)>.

Wells, R., Elliott, A. D., Mahajan, R., Page, A., Iodice, V., Sanders, P. & Lau, D. H. (2018). Efficacy of Therapies for Postural Tachycardia Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(8), S. 1043–1053. DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.01.025>>.

Whiting, P., Bagnall, A. M., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D. & Ramírez, G. (2001). Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA*, 286(11), S. 1360–1368. DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1360>>.

WHO – World Health Organisation (Hrsg.). (2021). *A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus*, 6 October 2021. Online: <<https://iris.who.int/handle/10665/345824>> (abgerufen am 30.07.2024).

WHO – World Health Organisation (Hrsg.). (2023). *A clinical case definition for post COVID-19 condition in children and adolescents by expert consensus*. Online: <<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366126/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1-eng.pdf?sequence=1>> (abgerufen am 28.01.2025).

Wu, J.-Y., Chen, C.-C., Liu, M.-Y., Hsu, W.-H., Tsai, Y.-W., Liu, T.-H., Pin-Chien, S., Huang, P.-Y., Chuang, M.-H., Lee, M.-C., Hung, K.-C., Yu, T. & Lai, C.-C. (2024). Clinical effectiveness of nirmatrelvir plus ritonavir on the short- and long-term outcome in high-risk children with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 96(5), S. e29662. DOI: <<https://doi.org/10.1002/jmv.29662>>.

Yong, S. J., Halim, A., Halim, M., Ming, L. C., Goh, K. W., Alfaresi, M., AlShehail, B. M., Al Fares, M. A., Alissa, M., Sulaiman, T., Alsalem, Z., Alwashmi, A. S. S., Khamis, F., Al Kaabi, N. A., Albayat, H., Alsheheri, A., Garout, M., Alsalmam, J., Alfaraj, A. H., Alhajri, M., Dhama, K., Alburaiky, L. M., Alsanad, A. H., AlShurbaji, A. T. & Rabaan, A. A. (2023). Experimental drugs in randomized controlled trials for long-COVID: what's in the pipeline? A systematic and critical review. *Expert opinion on investigational drugs*, 32(7), S. 655–667. DOI: <<https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2242773>>.

9 Anhang

9.1 Literaturliste

Stufe 1

- Badulescu, S., Le, G. H., Wong, S., Kwan, A. T., Guo, Z., Teopiz, K. M., ... & McIntyre, R. S. (2024). Impact of vortioxetine on psychosocial functioning moderated by symptoms of fatigue in post-COVID-19 condition: a secondary analysis. *Neurological Sciences*, 45(4), 1335-1342.
- Dal Negro, R. W., Turco, P., & Povero, M. (2022). Nebivolol: an effective option against long-lasting dyspnoea following COVID-19 pneumonia-a pivotal double-blind, cross-over controlled study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 17.
- Geng, L. N., Bonilla, H., Hedlin, H., Jacobson, K. B., Tian, L., Jagannathan, P., ... & Singh, U. (2024). Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*.
- Kwan, A. T., Le, G. H., Guo, Z., Ceban, F., Teopiz, K. M., Rhee, T. G., ... & McIntyre, R. S. (2024). Impacts of metabolic disruption, body mass index and inflammation on cognitive function in post-COVID-19 condition: a randomized controlled trial on vortioxetine. *Annals of General Psychiatry*, 23(1), 10.
- Le, G. H., Kwan, A. T., Guo, Z., Teopiz, K. M., Wong, S., Meshkat, S., ... & McIntyre, R. S. (2024). Impact of vortioxetine on depressive symptoms moderated by symptoms of anxiety in persons with post-COVID-19 condition: A secondary analysis. *Psychiatry Research*, 339, 116068.
- Lewthwaite, H., Byrne, A., Brew, B., & Gibson, P. G. (2023). Treatable traits for long COVID. *Respirology*, 28(11), 1005-1022.
- McIntyre, R. S., Phan, L., Kwan, A. T., Mansur, R. B., Rosenblat, J. D., Guo, Z., ... & Subramaniapillai, M. (2024). Vortioxetine for the treatment of post-COVID-19 condition: a randomized controlled trial. *Brain*, 147(3), 849-857.
- O'Kelly, B., Vidal, L., McHugh, T., Woo, J., Avramovic, G., & Lambert, J. S. (2022). Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 24, 100485.
- Yong, S. J., Halim, A., Halim, M., Ming, L. C., Goh, K. W., Alfaresi, M., ... & Rabaan, A. A. (2023). Experimental drugs in randomized controlled trials for long-COVID: what's in the pipeline? A systematic and critical review. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 32(7), 655-667.

Stufe 2

- Abdelnabi, M., Saleh, Y., Ahmed, A., Benjanuwattra, J., Leelaviwat, N., & Almaghraby, A. (2023). Ivabradine effects on COVID-19-associated postural orthostatic tachycardia syndrome: a single center prospective study. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 13(3), 162.

Stufe 3

- Abe, H., Nagatomo, T., Kohshi, K., Numata, T., Kikuchi, K., Sonoda, S., ... & Nakashima, Y. (2000). Heart rate and plasma cyclic AMP responses to isoproterenol infusion and effect of beta-adrenergic blockade in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 36, S79-S82.
- Arnold, A. C., Okamoto, L. E., Diedrich, A., Paranjape, S. Y., Raj, S. R., Biaggioni, I., & Gamboa, A. (2013). Low-dose propranolol and exercise capacity in postural tachycardia syndrome: a randomized study. *Neurology*, 80(21), 1927-1933.

- Arnold, L. M., Blom, T. J., Welge, J. A., Mariutto, E., & Heller, A. (2015). A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*, 56(3), 242-253.
- Chen, L., Wang, L., Sun, J., Qin, J., Tang, C., Jin, H., & Du, J. (2011). Midodrine hydrochloride is effective in the treatment of children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Circulation journal*, 75(4), 927-931.
- Cleare, A. J., Heap, E., Malhi, G. S., Wessely, S., O'Keane, V., & Miell, J. (1999). Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *The Lancet*, 353(9151), 455-458.
- Cleare, A. J., O'Keane, V., & Miell, J. P. (2004). Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 29(6), 724-732.
- Cleare, A. J., O'Keane, V., & Miell, J. (2001). Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion. *Clinical endocrinology*, 55(1), 113-119.
- Cleare, A. J., Reid S., Chalder T., Hotopf M., Wessely S. (2015) Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid*.
- Chambers, D., Bagnall, A. M., Hempel, S., & Forbes, C. (2006). Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(10), 506-520.
- Deng, X., Zhang, Y., Liao, Y., & Du, J. (2019). Efficacy of β -blockers on postural tachycardia syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*, 7, 460.
- Fu, Q., VanGundy, T. B., Shibata, S., Auchus, R. J., Williams, G. H., & Levine, B. D. (2011). Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic tachycardia syndrome. *Hypertension*, 58(2), 167-175.
- Goodnick, P. J., Sandoval, R., Brickman, A., & Klimas, N. G. (1992). Bupropion treatment of fluoxetine-resistant chronic fatigue syndrome. *Biological psychiatry*, 32(9), 834-838.
- Hasan, B., Almasri, J., Marwa, B., Klaas, K. M., & Fischer, P. R. (2020). Treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome with medication: a systematic review. *Journal of Child Neurology*, 35(14), 1004-1016.
- Hoeldtke, R. D., Bryner, K. D., Hoeldtke, M. E., & Hobbs, G. (2006). Treatment of postural tachycardia syndrome: a comparison of octreotide and midodrine. *Clinical Autonomic Research*, 16, 390-395.
- Joseph, P., Pari, R., Miller, S., Warren, A., Stovall, M. C., Squires, J., ... & Systrom, D. M. (2022). Neurovascular dysregulation and acute exercise intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled trial of pyridostigmine. *Chest*, 162(5), 1116-1126.
- Knoop, I., Picariello, F., Jenkinson, E., Gall, N., Chisari, C., & Moss-Morris, R. (2023). Self-reported symptom burden in postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): A narrative review of observational and interventional studies. *Autonomic Neuroscience*, 244, 103052.
- Kreijkamp-Kaspers, S., Brenu, E. W., Marshall, S., Staines, D., & Van Driel, M. L. (2011). Treating chronic fatigue syndrome: a study into the scientific evidence for pharmacological treatments. *Australian family physician*, 40(11), 907-912.

- Mar, P. L., Raj, V., Black, B. K., Biaggioni, I., Shibao, C. A., Paranjape, S. Y., ... & Raj, S. R. (2014). Acute hemodynamic effects of a selective serotonin reuptake inhibitor in postural tachycardia syndrome: a randomized, crossover trial. *Journal of Psychopharmacology*, 28(2), 155-161.
- McKenzie, R., O'Fallon, A., Dale, J., Demitrack, M., Sharma, G., Deloria, M., ... & Straus, S. E. (1998). Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*, 280(12), 1061-1066.
- Moon, J., Kim, D. Y., Lee, W. J., Lee, H. S., Lim, J. A., Kim, T. J., ... & Chu, K. (2018). Efficacy of propranolol, bisoprolol, and pyridostigmine for postural tachycardia syndrome: a randomized clinical trial. *Neurotherapeutics*, 15(3), 785-795.
- Raj, S. R., Black, B. K., Biaggioni, I., Paranjape, S. Y., Ramirez, M., Dupont, W. D., & Robertson, D. (2009). Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. *Circulation*, 120(9), 725-734.
- Raj, S. R., Black, B. K., Biaggioni, I., Harris, P. A., & Robertson, D. (2005). Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome. *Circulation*, 111(21), 2734-2740.
- Rimes, K. A., & Chalder, T. (2005). Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occupational medicine*, 55(1), 32-39.
- Ross, A. J., Ocon, A. J., Medow, M. S., & Stewart, J. M. (2014). A double-blind placebo-controlled cross-over study of the vascular effects of midodrine in neuropathic compared with hyperadrenergic postural tachycardia syndrome. *Clinical Science*, 126(4), 289-296.
- Smith, E. C., Diedrich, A., Raj, S. R., Gamboa, A., Shibao, C. A., Black, B. K., ... & Okamoto, L. E. (2020). Splanchnic venous compression enhances the effects of β -blockade in the treatment of postural tachycardia syndrome. *Journal of the American Heart Association*, 9(14), e016196.
- Stewart, J. M., Munoz, J., & Weldon, A. (2002). Clinical and physiological effects of an acute α -1 adrenergic agonist and a β -1 adrenergic antagonist in chronic orthostatic intolerance. *Circulation*, 106(23), 2946-2954.
- Stubhaug, B., Lie, S. A., Ursin, H., & Eriksen, H. R. (2008). Cognitive-behavioural therapy v. mirtazapine for chronic fatigue and neurasthenia: randomised placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 192(3), 217-223.
- Taub, P. R., Zadourian, A., Lo, H. C., Ormiston, C. K., Golshan, S., & Hsu, J. C. (2021). Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(7), 861-871.
- Vasavada, A. M., Verma, D., Sheggar, V., Ghetiya, S., Chirumamilla, P. C., Kotak, R. A., ... & Jain, M. (2023). Choices and challenges with drug therapy in postural orthostatic tachycardia syndrome: a systematic review. *Cureus*, 15(5).
- Wells, R., Elliott, A. D., Mahajan, R., Page, A., Iodice, V., Sanders, P., & Lau, D. H. (2018, August). Efficacy of therapies for postural tachycardia syndrome: a systematic review and meta-analysis. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 93, No. 8, pp. 1043-1053). Elsevier.
- Whiting, P., Bagnall, A. M., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D., & Ramírez, G. (2001). Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Jama*, 286(11), 1360-1368.

9.2 Outcome-Parameter und Operationalisierung

Tabelle 7: Outcome Parameter und Operationalisierung der eingeschlossenen Studien (Quelle: Eigene Darstellung)

Outcome/Domäne	Fragebogen/Instrument	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
<i>Depression/ Angstzustände</i>	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)											x																		
	Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)																	x			x							x		
	Becks Depression Inventory (BDI)																x				x	x								
	Quick Inventory of Depressive Symptomatology, 16-Item (QIDS-SR-16)	x	x																											
<i>Lebensqualität/funktionelle Beeinträchtigung</i>	Short Form-36 (SF-36)										x	x	x							x					x			x		
	Work and Social Adjustment Scale (WSAS)												x																x	
	Sheehan Disability Scale (SDS)	x																												
	WHO Wellbeing Scale, 5-item (WHO-5)	x																												
<i>Wohlbefinden/ Stimmung</i>	Profile of Mood States Questionnaire																				x									
<i>Psychische Belastung</i>	General Health Questionnaire (GHQ)												x																	
	Symptom-Checklist-90-R																			x										
<i>Schmerzen</i>	Brief Pain Inventory										x																			
<i>Kognition</i>	Digital Symbol Substitution Test (DSST)	x	x																											
<i>Fatigue</i>	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)										x																			
	CDC Symptom Inventory									x																				
	Chalder-Fatigue-Skala										x																x			
	Subjective Health Complaint inventory (SHC)											x																x		
	Sickness Impact Profile												x																	

Anmerkungen: 1: McIntyre et al. (2024) 2: Badulescu et al. (2024) 3: Le et al. (2024) 4: Kwan et al. (2024) 5: Geng et al. (2024) 6: Dal Negro et al. (2022) 7: O'Kelly et al. (2022) 8: Abdelnabi et al. (2023) 9: Abe et al. (2000) 10: Arnold et al. (2013) 11: Arnold et al. (2015) 12: Chen et al. (2011) 13: Cleare et al. (1999) 14: Cleare et al. (2004) 15: Cleare et al. (2001) 16: Fu et al. (2011) 17: Goodnick et al. (1992) 18: Hoeldtke et al. (2006) 19: Joseph et al. (2022) 20: Mar et al. (2014) 21: McKenzie et al. (1998) 22: Moon et al. (2018) 23: Raj et al. (2009) 24: Raj et al. (2005) 25: Ross et al. (2014) 26: Smith et al. (2020) 27: Stewart et al. (2002) 28: Stubhaug et al. (2008) 29: Taub et al. (2021)