

Bewertung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use

nach § 35 c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von

Ivabradin bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziertem Posturalem orthostatischem Tachykardiesyndrom (PoTS), die eine Therapie mit Betablockern nicht tolerieren oder für diese nicht geeignet sind

(Stand 15.10.2025)

## Inhaltsverzeichnis

<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>3</b>
<b>1. FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>2. ANGABEN ZUM ARZNEIMITTEL .....</b>	<b>5</b>
2.1. WIRKSTOFF (INN) .....	5
2.2. IM GELTUNGSBEREICH DES AMG ZUGELASSENE FERTIGARZNEIMITTEL (MONOARZNEIMITTEL, STAND 03.03.2025) ..	6
<b>3. IM GELTUNGSBEREICH DES AMG ZUGELASSENE ANWENDUNGSGBIETE.....</b>	<b>8</b>
<b>4. EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ZUM ZU BEURTEILENDEN ANWENDUNGSGBIET .....</b>	<b>8</b>
4.1. PRÄVALENZ VON LONG/POST-COVID-SYMPTOMEN .....	8
4.2. WEITERE EPIDEMIOLOGISCHE HINTERGRUNDINFORMATIONEN ZU LONG/POST-COVID .....	9
<b>5. ZUGELASSENE WIRKSTOFFE FÜR DAS ZU BEURTEILENDE ANWENDUNGSGBIET.....</b>	<b>9</b>
<b>6. ANERKANNTE THERAPIESTANDARDS / WEITERE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN .....</b>	<b>9</b>
<b>7. SONSTIGE ANGABEN .....</b>	<b>10</b>
<b>8. ERKENNTNISMATERIAL / LITERATURRECHERCHE .....</b>	<b>10</b>
8.1. FORSCHUNGSSTAND UND ZIELSTELLUNG .....	10
8.2. METHODIK .....	10
8.3. PICO-SCHEMA .....	10
8.4. EINSCHLUSSKRITERIEN .....	12
8.5. BENUTZTE SUCHBEGRIFFE UND VERKNÜPFUNGEN: .....	13
8.6. IDENTIFIZIERUNG UND STUDIENSELEKTION; ANZAHL DER GESAMT-TREFFER: .....	13
8.7. CHARAKTERISTIKA ALLER EINGESCHLOSSENEN PRIMÄRSTUDIEN .....	14
<b>9. AUSWAHLKRITERIEN FÜR STUDIEN .....</b>	<b>15</b>
<b>10. ERGEBNISSE DER RECHERCHE UND DES SELEKTIONSPROZESSES FÜR IVABRADIN.....</b>	<b>15</b>
10.1. STUDIENPOOL .....	15
10.2. CHARAKTERISTIKA DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....	16
10.3. BEWERTUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS (RISK OF BIAS) STUDIENQUALITÄT (Z.B. EVIDENZGRAD) .....	17
10.4. ERGEBNISSE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....	17
<b>11. STUDIENEXTRAKTIONSBÖGEN .....</b>	<b>18</b>
<b>12. FAZIT (BEWERTUNG) DER EXPERTENGRUPPE .....</b>	<b>18</b>
<b>13. ERGÄNZENDES FAZIT (EMPFEHLUNG AN DEN G-BA).....</b>	<b>18</b>
13.1. NICHT ZUGELASSENES ANWENDUNGSGBIET (OFF-LABEL-INDIKATION) .....	18
13.2. BEHANDLUNGSZIEL .....	18
13.3. WELCHE WIRKSTOFFE SIND FÜR DAS ENTSPRECHENDE ANWENDUNGSGBIET ZUGELASSEN? .....	18
13.4. SPEZIELLE PATIENTINNEN- UND PATIENTENGRUPPE .....	18
13.5. PATIENTINNEN UND PATIENTEN, DIE NICHT BEHANDELT WERDEN SOLLEN.....	18
13.6. DOSIERUNG .....	19
13.7. BEHANDLUNGSDAUER .....	19
13.8. WANN SOLLTE DIE BEHANDLUNG ABGEBROCHEN WERDEN? .....	19
13.9. NEBENWIRKUNGEN/WECHSELWIRKUNGEN, WENN DIESE ÜBER DIE ZUGELASSENE FACHINFORMATION HINAUSGEHEN ODER DORT NICHT ERWÄHNT SIND. ....	19
13.10. WEITERE BESONDERHEITEN .....	19
<b>14. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>20</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

AMG	Arzneimittelgesetz
ATS-Skala	Dyspnoe-Skala der American Thoracic Society (ATS)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
bpm	beats per minute - Schläge pro Minute
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity (Klinischer Gesamteindruck - Schweregrad); Bewertungsskala zur Beurteilung des Schweregrads einer psychischen Erkrankung
COVID	Coronavirus Disease
DSST	Digit Symbol Substitution Test; neuropsychologischer Test zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit
ESS	Epworth Sleepiness Scale; Test zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit
FAS	Fatigue Assessment Scale; Selbsttest zur Einstufung der Ermüdung
FFS	Fatigue Severity Scale
GABA	Gamma-Aminobuttersäure: endogener Botenstoff (Neurotransmitter)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale; Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angst- und Depressionssymptomen
HR	Hazard Ratio
HrQoL	Health Related Quality of Life; Fragebogen zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
HT	Hydroxytryptamin
I <sub>f</sub> -Strom	Interferenzstrom; es handelt sich um eine Form der Elektrotherapie zur Schmerzlinderung, bei Muskelverspannungen und zur Förderung der Durchblutung
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
LDN	Low Dose Naltrexon
LoE	Level of Evidence
mAk	monoklonaler Antikörper
MAO-Hemmer	Monoaminooxidase-Hemmer
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom
mITT	modifizierter Intent-to-Treat (mITT)-Analysesatz
mMRC	Modified Medical Research Council; Skala für die Bewertung des Schweregrades einer Dyspnoe bei COPD-Patienten
NYHA	Klassifikation zur Einteilung der Herzinsuffizienz in bestimmte Stadien
Originator	Referenzarzneimittel bei Generika
PASC	Post-acute sequelae of COVID-19
PCR	Polymerase Chain Reaction; Testverfahren zum Nachweis von spezifischen Gensequenzen
PCS	Post-COVID-Syndrom
PICO-Schema	Hilfsschema zur Formulierung medizinischer Forschungsfragen: Patient/Population - Intervention - Comparison - Outcome
PoTS	Posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom

QIDS-SR-16	Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item); Instrument zur Beurteilung des Schweregrads von Depressionen
RCT	randomized controlled trial
RKI	Robert Koch-Institut
rMSSD	Root Mean Square of Successive Differences; statistischer Parameter zur Messung der Herzfrequenzvariabilität (HFV)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standard Deviation
SDNN	Standard Deviation of the NN Intervall; weiterer Parameter zur Messung der HFV: drückt die Gesamtvariabilität der zeitlichen Schwankungen des Herzschlags aus
SF-36	Short Form-36; Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünf
SmPC	Summary of Product Characteristics
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in der klinischen Forschung
WHO-5	The World Health Organization-Five Well-Being Index
WIG2	Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

## 1. Fragestellung

Ziel ist die unabhängige, fundierte und wissenschaftlich abgesicherte Ausarbeitung der zugrundeliegenden Evidenz von Ivabradin bei der Behandlung des Posturalen orthostatischen Tachykardie-Syndroms (PoTS) im Rahmen von Long/Post-COVID.

Als wissenschaftliche Grundlage für eine Bewertung durch die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use nach § 35c Abs. 1 SGB V dient die systematische Evidenzrecherche des Wissenschaftlichen Instituts für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung/WIG2 GmbH; im Folgenden WIG2 genannt (Thiesen & Mumm, 2025).

Die Population umfasste dabei sowohl Patientinnen und Patienten mit Long COVID bzw. Post-COVID als auch Patientinnen und Patienten mit post-akuten Folgeerkrankungen (post-acute sequelae, PASC. Außerdem in die Population eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die mit Long/Post-COVID bzw. PASC und mit ME/CFS und Fatigue diagnostiziert wurden, sowie Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID bzw. PASC und PoTS, Long/Post-COVID bzw. PASC und Dyspnoe, und Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Long/Post-COVID bzw. PASC.

Die Evidenzrecherche wurde in folgenden Stufen durchgeführt:

### 1. Stufe

- 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
  - erhöhtes Risiko für Long COVID / Post COVID / PASC
- Identifikation prädiktiver Parameter

### 2. Stufe

Bei fehlender Evidenz mindestens der Klasse LoE IIb in Stufe 1: Erweiterung der Evidenzrecherche auf

- postvirales ME/CFS
- postvirales PoTS

### 3. Stufe

Bei fehlender Evidenz mindestens der Klasse LoE IIb in Stufe 2: Erweiterung der Evidenzrecherche auf

- ME/CFS
- PoTS

*Für nähere Erläuterungen verweisen wir auf das WIG2-Gutachten, Kapitel 3 Methodik – Abschnitt 3.1 Suchstrategie - Tabelle 1: PICO-Schema der Evidenzrecherche auf den Seiten 9/10).*

## 2. Angaben zum Arzneimittel

### 2.1. Wirkstoff (INN)

Ivabradin

*Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformationen für Ivabradin-haltige Arzneimittel:*

### Wirkmechanismus

Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des  $I_f$ -Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Die kardialen Wirkungen sind spezifisch für den Sinusknoten und haben weder Einfluss auf intra-atriale, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Überleitungszeiten noch auf die myokardiale Kontraktilität oder ventrikuläre Repolarisation.

Ivabradin kann auch Effekte auf den Netzhautstrom  $I_h$  haben, welcher stark dem  $I_f$ -Strom des Herzens ähnelt. Er ist beteiligt an der temporären Auflösung des visuellen Systems, indem er die Antwort der Netzhaut auf helle Lichtreize verkürzt. Unter Trigger-Bedingungen (z.B. schnelle Lichtstärkenänderungen) ist die partielle Hemmung des  $I_h$ -Kanals durch Ivabradin Ursache der lichtbedingten Symptome, die gelegentlich bei Patienten beobachtet werden. Lichtbedingte Symptome (Phosphene) werden als vorübergehende verstärkte Helligkeit in einem begrenzten Bereich des Gesichtsfeldes beschrieben (*siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation z.B. für Originatorpräparat Procoralan®*).

### Pharmakodynamische Wirkung

Die hauptsächliche pharmakodynamische Eigenschaft von Ivabradin beim Menschen ist eine spezifische dosisabhängige Herzfrequenzsenkung. Die Analyse der Herzfrequenzsenkung mit Dosierungen bis zu 20 mg zweimal täglich zeigt eine Tendenz zum Plateaueffekt, der zu einem reduzierten Risiko einer schweren Bradykardie unter 40 Schlägen pro Minute (bpm) führt (*siehe Abschnitt 4.8*).

Bei den üblichen empfohlenen Dosen wird die Herzfrequenz um ungefähr 10 Schläge pro Minute (bpm) in Ruhe und unter Belastung gesenkt. Dies führt zu einer Verringerung der Herzarbeit und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Ivabradin hat keinen Einfluss auf die intrakardiale Erregungsleitung, die Kontraktilität (keine negativ inotrope Wirkung) oder ventrikuläre Repolarisation (*siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation z.B. für Procoralan®*).

## 2.2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel (Monoarzneimittel, Stand 03.03.2025)

<b>Filmtabletten 2,5 mg</b>	
Ivabradin beta	betapharm Arzneimittel GmbH
<b>Filmtabletten 5 mg</b>	
Procoralan	2CARE4 ApS HR-Beiname: Aurora Medical APS Aaha! Pharma GmbH Abacus Medicine A/S A.C.A Müller ADAG Pharma Aktiengesellschaft ADL Pharma GmbH AxiCorp Pharma GmbH Beragena Arzneimittel GmbH CC – Pharma GmbH Docpharm GmbH EMRA-MED Arzneimittel GmbH EurimPharm Arzneimittel GmbH FD Pharma GmbH kohlpharma GmbH Les Laboratoires Servier Oripharm GmbH

	Pharma Gerke Arzneimittel GmbH
Corlantor	Les Laboratoires Servier
Ivabalan	TAD Pharma GmbH
Ivabradin 1 A Pharma Ivabradin AbZ Ivabradin Accord Ivabradin ANPHARM Ivabradin AL Ivabradin Aristo Ivabradin beta Ivabradin HEXAL Ivabradin Heumann Ivabradin AXiromed  Ivabradin Mylan Ivabradin PUREN Ivabradin-ratiopharm Ivabradin Zentiva	1 A Pharma GmbH AbZ-Pharma GmbH Accord Healthcare S.L.U. ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. ALIUD Pharma GmbH Aristo Pharma GmbH betapharm Arzneimittel GmbH HEXAL Aktiengesellschaft Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG Medical Valley Invest AB Beiname: AXiromed, Xiromed Mylan Germany GmbH PUREN Pharma GmbH & Co. KG ratiopharm GmbH Zentiva Pharma GmbH
Ivabranio	axunio Pharma GmbH
Vicordia	ACINO AG
<b>Filmdrohen 7,5 mg</b>	
Procoralan	Abacus Medicine A/S A.C.A. Müller ADAG Pharma Aktiengesellschaft AxiCorp Pharma GmbH Beragena Arzneimittel GmbH CC - Pharma GmbH Docpharm GmbH EMRA-MED Arzneimittel GmbH EurimPharm Arzneimittel GmbH FD Pharma GmbH kohlpharma GmbH Les Laboratoires Servier MTK-PHARMA-Vertriebs-GmbH Oripharm GmbH
Corlantor	Les Laboratoires Servier
Ivabalan	TAD Pharma GmbH
Ivabradin 1 A Pharma Ivabradin AbZ Ivabradin Accord Ivabradin AL Ivabradin ANPHARM Ivabradin Aristo Ivabradin beta Ivabradin Heumann Ivabradin HEXAL Ivabradin Axiromed	1 A Pharma GmbH AbZ Pharma GmbH Accord Healthcare GmbH ALIUD Pharma GmbH ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A. Aristo Pharma GmbH betapharm Arzneimittel GmbH Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG HEXAL Aktiengesellschaft Medical Valley Invest AB Beiname: Axiromed, Xiromed

Ivabradin Mylan Ivabradin PUREN Ivabradin-ratiopharm Ivabradin Zentiva	Mylan Germany GmbH PUREN Pharma GmbH ratiopharm GmbH Zentiva GmbH
Ivabranio	axunio Pharma GmbH
Vicordia	ACINO AG

### 3. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Anwendungsgebiete

Ivabradin ist in Deutschland als Wirkstoff verschiedener Arzneimittel für die Behandlung der folgenden Indikationen zugelassen:

#### 1. **Angina pectoris**

Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris

Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von  $\geq 70$  Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert:

- bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Betablocker, oder
- in Kombination mit Betablockern bei Erwachsenen, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind.

#### 2. **Chronische Herzinsuffizienz**

Ivabradin ist indiziert bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patientinnen und Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz  $\geq 75$  Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit einer Standardtherapie einschließlich Betablockern, oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt.

### 4. Epidemiologische Daten zum zu beurteilenden Anwendungsgebiet

#### 4.1. Prävalenz von Long/Post-COVID-Symptomen

(Aus der [S1-Leitlinie Long/Post-COVID](#) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kapitel 2.2 auf Seite 12)

Die Symptome und deren Häufigkeit sind in den dazu publizierten unterschiedlichen Studien nicht unmittelbar vergleichbar. So wird diese durch die untersuchten Patientinnen- und Patientenpopulationen (Alter, Geschlecht, Land bzw. Weltregion, initial ambulant oder stationär/ auf ITS behandelt, etc.), die Größe der Patientinnen- und Patientenpopulationen und den Selektionsprozess der Patientinnen und Patienten (z. B. populationsbasiert vs. symptomgetriggert), die Art des Infektionsnachweises (PCR, Schnelltest, Serologie, Anamnese), die eingesetzten Teststrategien allgemein und die Erfassung der Symptome (selbstberichtet vs. ärztlich diagnostiziert) beeinflusst. Auch führt eine uneinheitliche Definition der Begriffe „Long COVID“ bzw. „Post-COVID-Syndrom (PCS)“ bzw. die Vermischung der Patientinnen und Patientenpopulationen zu unterschiedlich berichteten Häufigkeiten.



Die Prävalenz von Long/Post-COVID-19-Symptomen hängt nicht nur mit der Schwere der akuten SARS-CoV-2-Infektion zusammen. Long/Post-COVID kann auch nach initial asymptomatischer SARS-CoV-2-Infektion oder milder COVID-19 auftreten (Bowe et al., 2023; Seessle et al., 2022; Stallmach et al., 2022). Auf der Grundlage der UK-Kohorte des COVID-19 Infection Survey, litten (Stand März 2023) 2,9% der Gesamtbevölkerung an Long/Post-COVID, davon 69% mehr als 12 Monate und 41% berichten über anhaltende Beschwerden auch nach zwei Jahren (www.ons.gov.uk). Im Niedrigprävalenzbereich zeigten sich nach den ersten Wellen (Wildtyp, Alpha- und Delta-Variante) bei 13,3% der Test-positiven Studienteilnehmenden Symptome mit Dauer  $\geq 28$  Tage, bei 4,5%  $\geq 8$  Wochen und bei 2,3%  $\geq 12$  Wochen (Lund et al., 2021). Insbesondere nach Einführung der Impfungen gegen COVID-19 ab Dezember 2020, aber auch durch die Omikron-Variante sank die Prävalenz deutlich und wurde in einer großen schwedischen Untersuchung zuletzt zwischen 0,4% (geimpfte Patientinnen und Patienten) und 1,4% (ungeimpfte Patientinnen und Patienten) angegeben (Lundberg-Morris et al., 2023). Die größte Meta-Regressionsstudie des Institute of Health Metrics in Seattle, schätzte die Zahl von Patienten 2023 auf weltweit 5% (Al-Aly et al., 2024). Die Zahlen zum Verlauf von Long/Post-COVID sind heterogen. Während es in einer Studie bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten im Verlauf zu einer Spontanheilung oder zu einer deutlichen Abschwächung der Symptome kam (Antonelli et al., 2022), zeigte eine große deutsche Kohortenstudie bei 2/3 der Patientinnen und Patienten im 2. Jahr eine Symptompersistenz (Peter et al., 2025). Die häufigsten im Zusammenhang mit Long/Post-COVID genannten Symptome sind unspezifisch (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2021; Stand 05/2024).

#### 4.2. Weitere epidemiologische Hintergrundinformationen zu Long/Post-COVID

Für weitere epidemiologische Hintergrundinformationen zu Long/Post-COVID, u.a. zu den nachfolgenden Inhalten und Fragestellungen verweisen wir auf die Internetseite des [Robert Koch-Instituts \(RKI\) zu Long/Post-COVID](#), (Robert Koch Institut (RKI), 2025):

- Was ist Long/Post-COVID?
- Welche Beschwerden und gesundheitlichen Einschränkungen haben Menschen mit Long/Post-COVID?
- Wie erfolgt die Versorgung von Long/Post-COVID in Deutschland?
- Wie häufig ist Long/Post-COVID?
- Wie lange hält Long/Post-COVID an?
- Sind Faktoren bekannt, die das Risiko für Long/Post-COVID beeinflussen?
- Was bedeutet Long/Post-COVID für die Gesundheitsversorgung in Deutschland?

### 5. Zugelassene Wirkstoffe für das zu beurteilende Anwendungsgebiet

Keine.

### 6. Anerkannte Therapiestandards / Weitere Behandlungsstrategien

Wir verweisen auf die [S1-Leitlinie der AWMF ‚Long/Post-COVID‘](#) (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP), 2021; Stand 05/2024). Bei Patientinnen und Patienten mit PoTS oder inadäquater Sinustachykardie unter körperlicher Belastung ist eine Therapie mit einem niedrig dosierten Beta-Blocker oder Ivabradin (off-label) zu erwägen (Podzolkov et al., 2021). Bewährt hat sich bei PoTS zudem die nichtmedikamentöse Therapie

mit hinreichender Flüssigkeitszufuhr, 8-10 g Salz pro Tag (soweit keine arterielle Hypertonie vorliegt) und Kompressionsstrumpfhose/Leibbinde (Ormiston et al., 2022). Alternativ stehen hier Fludrocortison, Midodrin und/oder Pyridostigmin zur Verfügung.

In der Regel werden Patientinnen und Patienten mit PoTS-assoziierten Symptomen im Rahmen von Long/Post-COVID mit Beta-Blockern eingestellt, siehe [Therapie-Kompass](#). Es gibt eine Versorgungslücke bei Patientinnen und Patienten, die mit Beta-Blockern nicht ausreichend behandelt sind, oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder wenn intolerable Nebenwirkungen auftreten.

## 7. Sonstige Angaben

Keine.

## 8. Erkenntnismaterial / Literaturrecherche

### 8.1. Forschungsstand und Zielstellung

Bislang wurden keine systematischen Übersichtsarbeiten zu den in Kapitel 3.1 des WIG2-Gutachtens beschriebenen ausgewählten Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen im Off-Label Use für eine Therapie bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID veröffentlicht. Das Ziel des zugrundeliegenden Gutachtens ist daher die Erstellung einer unabhängigen und wissenschaftlich fundierten Zusammenfassung der bestehenden Evidenz bzgl. der zur Behandlung von Long/Post-COVID ausgewählten Wirkstoffe im Off-Label-Use. Die durchgeführte Evidenzrecherche dient der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use als evidenzbasierte Grundlage für die Beurteilung, welche Wirkstoffe bzw. Arzneimittel zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID außerhalb der Zulassung gemäß § 35c Abs. 1 SGB V geeignet sind, um daraus entsprechende Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für eine erstattungsfähige Verordnung außerhalb der Zulassung abzuleiten.

### 8.2. Methodik

Das Vorgehen der systematischen Evidenzrecherche entspricht den Vorgaben für systematische Reviews gemäß dem „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions“ (Higgins, 2008; Higgins et al., 2023). Die Erstellung des Gutachtens fand zudem in Anlehnung an die Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. statt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2023).

### 8.3. PICO-Schema

*(siehe auch WIG2-Gutachten: Kapitel 3 Methodik – Abschnitt 3.1 Suchstrategie - Tabelle 1: PICO-Schema der Evidenzrecherche auf Seite 9)*

Die Definition der Fragestellung erfolgte anhand des von der Expertengruppe vorgegebenen PICO-Schemas:

**P: Population (Patientinnen- und Patientenpopulation)**

### Stufe 1

- 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

### Stufe 2

Aufgrund von fehlender Evidenz der Klasse IIb in Stufe 1:  
Erweiterung der Evidenzrecherche auf

- postvirales ME/CFS
- postvirales PoTS

### Stufe 3

Aufgrund fehlender Evidenz mindestens der Klasse IIb in Stufe 2:  
Erweiterung der Evidenzrecherche auf

- ME/CFS
- PoTS

## **I: Intervention (Behandlung)**

- Antidepressiva (Amitriptylin, Bupropion, Doxepin, Duloxetin, Mirtazapin, Sertralin, Vortioxetin)
- Aripiprazol
- Betablocker
- Glukokortikoide
- Ivabradin
- Metformin
- Midodrin
- Naltrexon
- Nirmatrelvir/ Ritonavir
- Pyridostigmin
- Statine

## **C: Comparison (Vergleich)**

- Placebo-Gruppe
- „best supportive care“

## **O: Outcome (Endpunkt)**

- 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 7. August 2024 in der Datenbank MEDLINE via PubMed umgesetzt. Referenzlisten bereits eingeschlossener

Veröffentlichungen wurden nach dem Schneeballprinzip in einer Handsuche durchsucht, um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

#### 8.4. Einschlusskriterien

(siehe auch WIG2-Gutachten: Kapitel 3 Methodik – Abschnitt 3.2 Einschlusskriterien - Tabelle 2 auf Seite 10)

Auf der Grundlage der Fragestellung und des PICO-Schemas ergaben sich die nachstehenden Einschlusskriterien. Aufgrund der heterogenen Studienlage zum Off-Label-Use von Arzneimitteln bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID wurden keine Einschränkungen des Studientyps getroffen.

##### **Population:**

##### **Patientinnen und Patienten**

###### Stufe 1

- Patientinnen und Patienten mit Long/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

- Patientinnen und Patienten mit postviralem ME/CFS
- Patientinnen und Patienten mit postviralem PoTS

###### Stufe 3: falls in Stufe 2 nicht mindestens Evidenz der Klasse IIb

- Patientinnen und Patienten mit ME/CFS
- Patientinnen und Patienten mit PoTS

###### Alter

- Keine Altersbeschränkung

##### **Intervention:**

##### **Behandlung von Long/Post-COVID mit mindestens einem der nachfolgenden Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (im Off-Label-Use)**

- 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:**

- 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:**

- Alle Studientypen
- Alle Erscheinungsjahre
- Sprache: deutsch, englisch

**8.5. Benutzte Suchbegriffe und Verknüpfungen:**

*Siehe Anlage 1 des Gutachtens: Suchstrategie (WIG2 GmbH).*

**8.6. Identifizierung und Studienselektion; Anzahl der Gesamt-Treffer:**

Die Suchstrategie umfasste den gesamten Suchauftrag für alle unter Kapitel 3.1 des Gutachtens aufgeführten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen. Sie identifizierte insgesamt 1.667 Artikel, die sich aus 1.631 Artikeln aus der Suche in MEDLINE via PubMed und 36 Artikeln aus der Handsuche zusammensetzten. Nach Entfernung von 9 Duplikaten wurden 1.493 Artikel nach Screening des Titels und ggf. 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 im nachstehenden PRISMA-Flowchart dargestellt (*siehe auch WIG2-Gutachten in Kapitel 3 Methodik - Kapitel 4 Ergebnisse – Abschnitt 4.1 Identifizierung und Studienselektion – Abbildung 1: PRISMA Flowchart [...] auf Seite 12*):

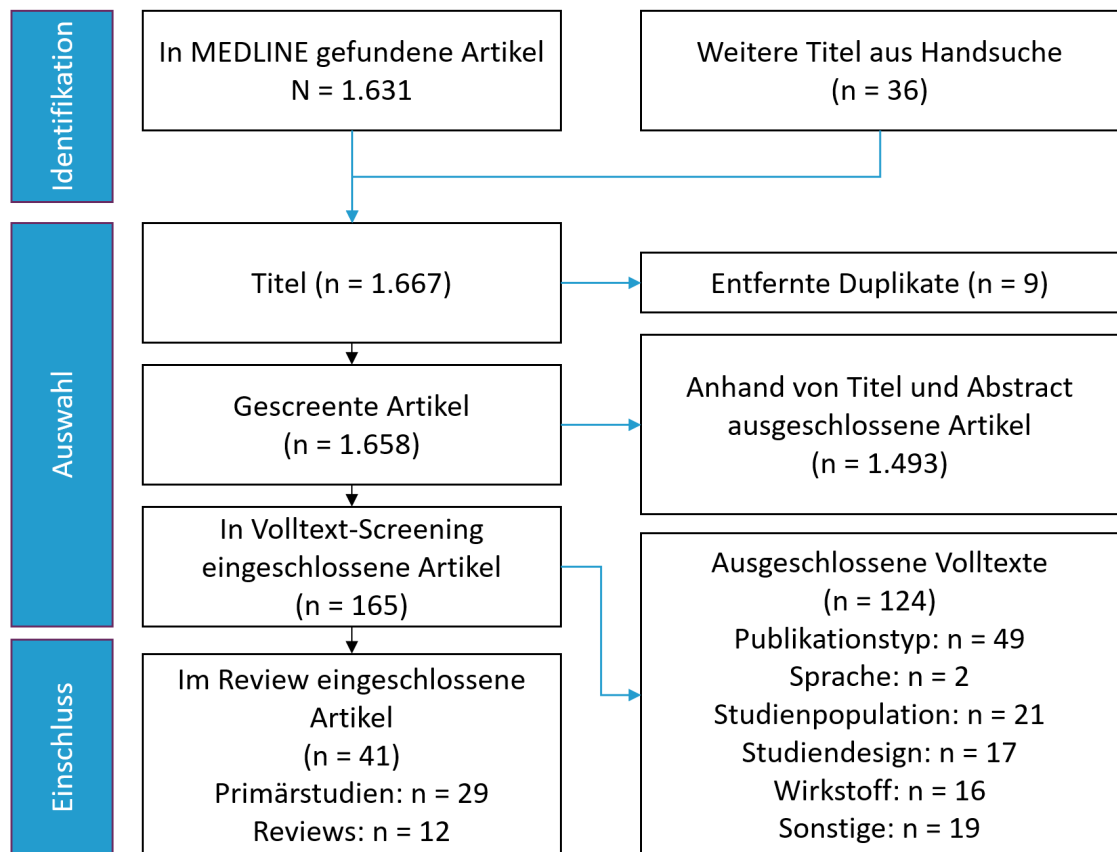


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart (Quelle: WIG2; eigene Darstellung in Anlehnung an das PRISMA Statement (Page et al., 2021))

### 8.7. Charakteristika aller eingeschlossenen Primärstudien

Von den insgesamt 29 identifizierten Studien wurden sieben Studien der Stufe 1 zugeordnet (Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID), eine Studie der Stufe 2 (Patientinnen und Patienten mit postviralem ME/CFS oder POTS) und 21 Studien der Stufe 3 (Patientinnen und Patienten mit ME/CFS oder POTS; siehe auch Tabelle 3 des WIG2-Gutachtens auf den Seiten 15-19). 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, 2013; Hoeldtke et al., 2006; Joseph et al., 2022; Smith et al., 2020)). Die Wirksamkeit wurde überwiegend an erwachsenen Studienpopulationen untersucht, wobei einzelne Studien jüngere Patientinnen- und Patientengruppen untersuchten ((Chen et al., 2011; Ross et al., 2014; Stewart et al., 2002)). Die Stichprobengrößen unterschieden sich teilweise erheblich: Während ein Großteil der Studien mit eher kleinen Stichproben (< 25 Patientinnen und Patienten) durchgeführt wurde (n = 12), verfügen einige wenige Studien über deutlich größere Stichproben (> 100

Patientinnen und Patienten) (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. des WIG2-Gutachtens, Seiten 54-55.)

9. Auswahlkriterien für Studien

Siehe obiges Kapitel 8: Erkenntnismaterial / Evidenzrecherche: [8.4 Einschlusskriterien](#) sowie WIG2-Gutachten in Kapitel 3 Methodik – 3.3 Studienselektion auf Seite 10.

10. Ergebnisse der Recherche und des Selektionsprozesses für Ivabradin

10.1. Studienpool

Autor:innen	Erhebungs-ort	Studiendesign	Studien-population	Alter	Stichproben-größe	Outcome
Stufe 2						
Abdelnabi et al. (2023)	USA	Prä-Post-Kohortenstudie	Erwachsene mit post-viralem PoTS 41,8% w / 58,2% m	30,5 (6,9) <sup>1</sup>	n=55	Subjektive Verbesserung von PoTS, hämodynamische Parameter
Stufe 3						
Taub et al. (2021)	USA	Cross-over RCT	Erwachsene mit PoTS 95,5% w / 0,5% m	33,9 (11,7) <sup>1</sup>	n=22	Lebensqualität, hämodynamische/klinische Parameter

Tabelle 1: Gemäß Einschlusskriterien eingeschlossene Studien für Ivabradin (Quelle: WIG2-Institut)

<sup>1</sup> Der Wert in Klammern bezeichnet die Standardabweichung

## 10.2. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

### Ivabradin

- Abdelnabi et al. (2023)
- Prä-Post-Kohortenstudie
- n=55 Erwachsene mit COVID-19-assoziiertem POTS
- Intervention: 1 Woche
  - zweimal täglich 5 mg Ivabradin
- Outcomes
  - Herzfrequenz
  - Herzfrequenzvariabilität
  - Symptome von POTS
- Unerwünschte Ereignisse
  - Keine Angabe

#### Herzfrequenz

- Signifikante Verringerung der durchschnittlichen HF (p=0,001) sowie minimalen und maximalen HF (p<0,0001)

#### Herzfrequenzvariabilität

- Signifikante Erhöhung von SDNN- und rMSSD-HRV (p<0,0001)
- Low frequency/high frequency: n. s.

Table 3. Comparison between heart rate and heart rate variability parameters before and after ivabradine therapy

	Before Ivabradine	After Ivabradine	P-value
<b>HR data</b>			
Average HR (24 H) (bpm)	82.2±11.2	75.1±11	0.001*
Min. HR (24 H) (bpm)	63.5±5.8	58.4±5.1	< 0.0001*
Max. HR (24 H) (bpm)	146.9±15.3	118.7±18.1	< 0.0001*
<b>HRV data</b>			
SDNN (ms)	123±21.6	177.6±45.1	< 0.0001*
rMSSD (ms)	100.4±19.4	157.2±34.6	< 0.0001*
LF (ms <sup>2</sup> )	633.1±197.7	656.8±181.1	0.51
HF (ms <sup>2</sup> )	1846±229.1	1881.4±225.1	0.44

Results are represented as numbers (%) or mean ± standard deviation, BPM: Beats per minute, HR: Heart rate, HRV: Heart rate variability, LF: Low frequency, HF: High frequency. \*P-value ≤ 0.05.

#### Symptome

- n=43 (78 %) berichteten von einer Verbesserung der Symptomatik (Episoden von Herzrasen)

Stufe 2

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

46

Abbildung 2: Studienübersicht Abdelnabi et al. (2023; Quelle: WIG2-Institut)

### Ivabradin

#### Taub et al. (2021)

- Cross-over RCT
- n=22 Erwachsene mit POTS
- Intervention: 4 Wochen Ivabradin
  - IG: 2-mal täglich 5 mg Ivabradin (Verringerung oder Erhöhung der Dosis um 2,5 mg)
  - KG: Placebo
- Primary Outcome
  - Herzfrequenz
- Secondary Outcome
  - Quality of Life (SF-36)
- Explorativer Outcome
  - Norepinephrin-Plasmaspiegel
- Unerwünschte Ereignisse
  - Nicht über Nebenwirkungen hinausgehend
  - n=3 Dropouts aufgrund Übelkeit, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Lichtwahrnehmungen

#### Herzfrequenz (IG vs. KG)

- Signifikante Verringerung der Herzfrequenz im Stehen (p=0,001) und im Liegen (p=0,001)
- Signifikante Abschwächung der Herzfrequenz liegend → stehend (p=0,001)

TABLE 2 The Effect of Ivabradine on Heart Rate

	Baseline	Ivabradine	Placebo	p Value	Cohen's D	95% CI
Supine heart rate, beats/min	73.6 ± 11.7	64.9 ± 6.5	77.5 ± 12.8	0.001*	1.26	0.706-1.820
Standing heart rate, beats/min	95.1 ± 16.8	77.9 ± 9.3	94.2 ± 16.2	0.001*	1.05	0.544-1.58
Delta heart rate (standing vs. supine), beats/min	21.4 ± 15.3	13.1 ± 8.6	17.0 ± 10.4	0.001*	0.753	0.300-1.250

Ivabradine significantly lowers heart rate compared with placebo (p < 0.001). Ivabradine also significantly decreases the surge in heart rate upon standing (p = 0.001) compared with baseline with a 2-way interaction of treatment and body position. Parameters reported as mean ± SD. p-values compared mean parameters between placebo and ivabradine. n = 22. \*Statistically significant (p < 0.05). CI = confidence interval.

#### Quality of Life (IG vs. KG)

- Physical functioning: p=0,008
- Social functioning: p=0,021
- Weitere Subskalen: nicht signifikant

#### Noepinephrin-Plasmaspiegel

- Nicht signifikant

Stufe 3

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

47

Abbildung 3: Studienübersicht Taub et al. (2021; Quelle: WIG2-Institut)



### 10.3. Bewertung des Verzerrungspotenzials (Risk of Bias) Studienqualität (z.B. Evidenzgrad)

*(siehe auch WIG2-Gutachten in den Kapiteln 3.4 Datenextraktion und Bewertung des Biasrisikos auf Seiten 11/12 sowie in Kapitel 4 Ergebnisse – 4.3 Bewertung des Biasrisikos, inkl. Tabellen 4 und 5, ab Seite 18)*

#### **Taub et al. (2021):**

schwerwiegendes Biasrisiko durch Perioden- und Carry-over-Effekte

*(siehe Tabelle 4: Bewertung des Biasrisikos für randomisierte kontrollierte (Cross-over) Studien (Sterne et al., 2019) auf Seite 19 des WIG2-Gutachtens)*

#### **Abdelnabi et al. (2023):**

Moderates Biasrisiko durch Confounding sowie durch die Ergebnismessung

*(siehe Tabelle 5: Bewertung des Biasrisikos für nicht-randomisierte Interventionsstudien (Sterne et al., 2016) auf Seite 20 des WIG2-Gutachtens)*

### 10.4. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Hinsichtlich der Wirksamkeit von Ivabradin bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID konnten im Rahmen der Recherche keine Studien identifiziert werden. Im Hinblick auf die Wirksamkeit von Ivabradin bei Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten eine Woche zweimal täglich 5 mg Ivabradin. Nach der Behandlung mit Ivabradin berichteten 78 % der Patientinnen und Patienten 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 beobachtet ( $p = 0,001$ ). Zusätzlich wurde eine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität in den Zeitdomänenparametern SDNN ( $p < 0,001$ ) und rMSSD ( $p < 0,001$ ) verzeichnet. Es fanden sich keine Angaben zu Nebenwirkungen oder SUE (Abdelnabi et al., 2023).

**Taub et al. (2021)** untersuchten in einer randomisierten, doppelverblindeten, 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 Ivabradin oder ein Placebo. Nach einer einwöchigen Washout-Phase erhielten die Patientinnen und Patienten anschließend die jeweils andere Behandlung. Nach der Behandlung mit Ivabradin zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Herzfrequenz im Stehen und im Sitzen (beides  $p = 0,001$ ). Zudem berichteten Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Übelkeit, Schläfrigkeit, Fatigue, Lichtwahrnehmungen). SUE wurden keine berichtet (Taub et al., 2021).

*(siehe hierzu auch WIG2-Gutachten, Kapitel 4 Ergebnisse - 4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/Wirkstoffen - Abschnitt 4.4.5 Ivabradin auf den Seiten 28/29).*

## 11. Studienextraktionsbögen

*Siehe Anlage 2 des Gutachtens: Datenextraktion (WIG2 GmbH).*

## 12. Fazit (Bewertung) der Expertengruppe

Auf der Basis der Ergebnisse einer Prä-Post-Kohortenstudie bei Erwachsenen mit COVID-19-assoziiertem PoTS und einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei Erwachsenen mit hyperadrenergem PoTS halten wir den Off-Label-Einsatz von Ivabradin zur Behandlung des postinfektiösen PoTS bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID, die eine Therapie mit Betablockern nicht tolerieren oder für diese nicht geeignet sind, für gerechtfertigt.

Anmerkung:

*Bei Auftreten einer Bradykardie < 50 Schläge pro Minute muss die Dosis reduziert werden, bei Persistenz der Bradykardie muss die Therapie abgebrochen werden.*

## 13. Ergänzendes Fazit (Empfehlung an den G-BA)

### 13.1. Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)

COVID-19 assoziiertes PoTS bei Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Betablockern nicht tolerieren oder für diese nicht geeignet sind.

### 13.2. Behandlungsziel

Verringerung der Herzfrequenz  
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

### 13.3. Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?

Betablocker werden zur Therapie der Sinustachykardie eingesetzt, nicht spezifisch für das COVID-19-assoziierte oder für das postvirale PoTS

### 13.4. Spezielle Patientinnen- und Patientengruppe

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit COVID-19-assoziiertem PoTS, die eine Therapie mit Betablockern nicht tolerieren oder für diese nicht geeignet sind.

### 13.5. Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollen

> Siehe Fachinformationen für Ivabradin-haltige Arzneimittel unter 4.3 Kontraindikationen sowie 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <

u.a.:

- 4.3: Schwangere, Stillende und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Fachinformationen unter Abschnitt 4.6):

„Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Diese Studien haben embryotoxische und teratogene Wirkungen aufgezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Daher ist Ivabradin während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Fachinformationen unter Abschnitt 4.3).“

13.6. Dosierung

Standarddosierung sind 2x täglich 5 mg.

Bei PoTS-Patientinnen und -Patienten besteht oft eine ausgeprägte orthostatische Intoleranz, daher wird als Initialdosis 2,5 mg morgens empfohlen mit Steigerung um jeweils 2,5 mg bis zu 2x täglich 5 mg unter Kontrolle des Pulses im Liegen und Stehen. Bei PoTS benötigen nicht alle Patientinnen und Patienten eine Abenddosis.

13.7. Behandlungsdauer

Es sollte ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden bei nur eingeschränkter symptomatischer Verbesserung, und wenn innerhalb von 3 Monaten keine klinisch relevante Reduktion der Herzfrequenz in Ruhe auftritt.

13.8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

> siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformationen für Ivabradin-haltige Arzneimittel <

Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie bestehen bleiben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformationen).

Die Behandlung ist beim Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen abubrechen.

13.9. Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.

> siehe Fachinformation für Ivabradin-haltige Arzneimittel unter 4.4, 4.5, 4.8 <

13.10. Weitere Besonderheiten

Keine.

## 14. 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. *Am J Cardiovasc Dis*, 13(3), 162-167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37469536>
- Al-Aly, Z., Davis, H., McCorkell, L., Soares, L., Wulf-Hanson, S., Iwasaki, A., & Topol, E. J. (2024). Long COVID science, research and policy. *Nat Med*, 30(8), 2148-2164. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>
- Antonelli, M., Pujol, J. C., Spector, T. D., Ourselin, S., & Steves, C. J. (2022). Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*, 399(10343), 2263-2264. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). (2023). *AWMF-Regelwerk Leitlinien. Von der Planung bis zur Publikation. (Version 2.1 vom 05.09.2023)* <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), 1927–1933. <https://doi.org/https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318293e310>
- 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. *Neurol Sci*, 45(4), 1335-1342. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07377-z>
- Bowe, B., Xie, Y., & Al-Aly, Z. (2023). Postacute sequelae of COVID-19 at 2 years. *Nat Med*, 29(9), 2347-2357. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02521-2>
- 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. *Circ J*, 75(4), 927-931. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0514>
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). (2021; Stand 05/2024). *S1-Leitlinie Long/Post-COVID - Living Guideline (AWMF-Registernummer 020-027)* [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027|\\_S1\\_Long-Post-Covid\\_2025-08-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027|_S1_Long-Post-Covid_2025-08-verlaengert.pdf)
- 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., Mohaptra, S.,...Singh, U. (2024). Nirmatrelvir-Ritonavir and Symptoms in Adults With Postacute Sequelae of SARS-CoV-2

- Infection: The STOP-PASC Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*, 184(9), 1024-1034. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.2007>
- Higgins, J. G., S. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Higgins, J. P., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., & Page, M. J. W., V.A. (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. version 6.4 (updated August 2023)* [www.training.cochrane.org/handbook](http://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. *Clin Auton Res*, 16(6), 390-395. <https://doi.org/10.1007/s10286-006-0373-0>
- 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), 1116-1126. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.04.146>
- 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. *Ann Gen Psychiatry*, 23(1), 10. <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 Neuropsychiatr*, 36(4), 211-217. <https://doi.org/10.1017/neu.2024.16>
- Lund, L. C., Hallas, J., Nielsen, H., Koch, A., Mogensen, S. H., Brun, N. C., Christiansen, C. F., Thomsen, R. W., & Pottegard, A. (2021). Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*, 21(10), 1373-1382. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00211-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00211-5)
- Lundberg-Morris, L., Leach, S., Xu, Y., Martikainen, J., Santosa, A., Gisslen, M., Li, H., Nyberg, F., & Bygdell, M. (2023). Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589 722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ*, 383, e076990. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076990>
- 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*, 147(3), 849-857.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awad377>
- Ormiston, C. K., Swiatkiewicz, I., & Taub, P. R. (2022). Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm*, 19(11), 1880-1889.  
<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.014>
- 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., Hrobjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S.,...Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Peter, R. S., Nieters, A., Gopel, S., Merle, U., Steinacker, J. M., Deibert, P., Friedmann-Bette, B., Niess, A., Muller, B., Schilling, C., Erz, G., Giesen, R., Gotz, V., Keller, K., Maier, P., Matits, L., Parthe, S., Rehm, M., Schellenberg, J.,...Group, E. P. S. (2025). Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med*, 22(1), e1004511. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004511>
- Podzolkov, V., Bragina, A., Tarzimanova, A., Vasilyeva, L., Batrakova, E., Lobova, N., Bykova, E., & Khachuroeva, M. (2021). Post-COVID Syndrome and Tachycardia: Theoretical Base and Treatment Experience. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 17, 256-262.  
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-04-08>
- Robert Koch Institut (RKI). (2025). *Informationsportal des Robert Koch-Instituts zu Long COVID - FAQ zu Long COVID* [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ\\_Liste\\_Gesundheitliche\\_Langzeitfolgen.html?nn=16776938](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQs/DE/COVID-19/Long-COVID/FAQ_Liste_Gesundheitliche_Langzeitfolgen.html?nn=16776938)
- 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. *Clin Sci (Lond)*, 126(4), 289-296.  
<https://doi.org/10.1042/CS20130222>
- Seessle, J., Waterboer, T., Hippchen, T., Simon, J., Kirchner, M., Lim, A., Muller, B., & Merle, U. (2022). Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*, 74(7), 1191-1198.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>
- 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  $\alpha$ -Blockade in the Treatment of Postural Tachycardia Syndrome. *J Am Heart Assoc*, 9(14), e016196. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016196>
- Stallmach, A., Kesselmeier, M., Bauer, M., Gramlich, J., Finke, K., Fischer, A., Fleischmann-Struzek, C., Heutelbeck, A., Katzer, K., Mutschke, S., Pletz, M. W., Quickert, S., Reinhart, K., Stallmach, Z., Walter, M., Scherag, A., & Reuken, P. A. (2022). Comparison of fatigue, cognitive dysfunction and psychological disorders in post-COVID patients and patients

after sepsis: is there a specific constellation? *Infection*, 50(3), 661-669.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-021-01733-3>

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), 2946-2954.  
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000040999.00692.f3>

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. *J Am Coll Cardiol*, 77(7), 861-871. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.029>

Thiesen, J., & Mumm, R. (2025). *Systematische Evidenzrecherche zu medikamentösen Therapien von Long COVID-assoziierten Symptomen im Off-Label-Use; in Auftrag gegeben von: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (WIG2 GmbH).*