

Bewertung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use
nach § 35 c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von
Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser
myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronischem Fatigue-Syndrom
(ME/CFS) und bei Long/Post-COVID
(Stand 02.12.2025)

Inhaltsverzeichnis

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	3
1. FRAGESTELLUNG.....	5
2. ANGABEN ZUM ARZNEIMITTEL.....	5
2.1. WIRKSTOFF (INN).....	5
2.2. IM GELTUNGSBEREICH DES AMG ZUGELASSENE FERTIGARZNEIMITTEL (MONOARZNEIMITTEL, AGOMELATIN; STAND 21.03.2025).....	6
3. IM GELTUNGSBEREICH DES AMG ZUGELASSENE ANWENDUNGSGEBIETE	7
4. EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ZUM ZU BEURTEILENDEN ANWENDUNGSGEBIET	7
4.1. PRÄVALENZ VON LONG/POST-COVID-SYMPTOMEN.....	7
4.2. WEITERE EPIDEMIOLOGISCHE HINTERGRUNDINFORMATIONEN ZU LONG/POST-COVID	8
5. ZUGELASSENE WIRKSTOFFE FÜR DAS ZU BEURTEILENDE ANWENDUNGSGEBIET	8
6. ANERKANNTE THERAPIESTANDARDS / WEITERE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN	8
7. SONSTIGE ANGABEN.....	9
8. ERKENNTNISMATERIAL / LITERATURRECHERCHE.....	9
8.1. FORSCHUNGSSTAND UND ZIELSTELLUNG	9
8.2. METHODIK	9
8.3. PICO-SCHEMA	9
8.4. EINSCHLUSSKRITERIEN	10
8.5. BENUTZTE SUCHBEGRIFFE UND VERKNÜPFUNGEN:	12
8.6. IDENTIFIZIERUNG UND STUDIENSELEKTION; ANZAHL DER GESAMT-TREFFER:	12
8.7. CHARAKTERISTIKA ALLER EINGESCHLOSSENEN PRIMÄRSTUDIEN	13
9. AUSWAHLKRITERIEN FÜR STUDIEN.....	13
10. ERGEBNISSE DER RECHERCHE UND DES SELEKTIONSPROZESSES FÜR AGOMELATIN	13
10.1. STUDIENPOOL.....	14
10.2. CHARAKTERISTIKA DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	14
10.3. BEWERTUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS (RISK OF BIAS) STUDIENQUALITÄT (Z.B. EVIDENZGRAD)	15
10.4. ERGEBNISSE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	15
11. STUDIENEXTRAKTIONSBÖGEN.....	16
12. FAZIT (BEWERTUNG) DER EXPERTENGRUPPE	16
13. ERGÄNZENDES FAZIT (EMPFEHLUNG AN DEN G-BA).....	17
13.1. NICHT ZUGELASSENES ANWENDUNGSGEBIET (OFF-LABEL-INDIKATION).....	17
13.2. BEHANDLUNGSZIEL	17
13.3. WELCHE WIRKSTOFFE SIND FÜR DAS ENTSPRECHENDE ANWENDUNGSGEBIET ZUGELASSEN?	17
13.4. SPEZIELLE PATIENTINNEN- UND PATIENTENGRUPPE	17
13.5. PATIENTINNEN UND PATIENTEN, DIE NICHT BEHANDELT WERDEN SOLLEN.....	17
13.6. DOSIERUNG.....	17
13.7. BEHANDLUNGSDAUER	17
13.8. WANN SOLLTE DIE BEHANDLUNG ABGEBROCHEN WERDEN?	18
13.9. NEBENWIRKUNGEN/WECHSELWIRKUNGEN, WENN DIESE ÜBER DIE ZUGELASSENE FACHINFORMATION HINAUSGEHEN ODER DORT NICHT ERWÄHNT SIND.	18
13.10. WEITERE BESONDERHEITEN	18
14. LITERATURVERZEICHNIS	19

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
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 _f -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	Monoaminoxidase-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 Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei postinfektiöser Myalgischer Enzephalomyelitis/ Chronischem Fatigue-Syndrom (ME/CFS) und 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 Gesundheitssystemforschung/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 COVID bzw. PASC und mit ME/CFS und Fatigue diagnostiziert wurden, sowie Patientinnen und Patienten mit Long COVID bzw. PASC und PoTS, Long COVID bzw. PASC und Dyspnoe, und Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für Long 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)

Agomelatin

Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel:

Wirkmechanismus

Agomelatin ist ein melatonenerger (MT1- und MT2-Rezeptoren) Agonist und 5-HT2C-Antagonist. Bindungsstudien zeigen, dass Agomelatin keinen Effekt auf die Monoamin-aufnahme hat und keine Affinität zu α - und β -adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren aufweist.

Agomelatin resynchronisiert circadiane Rhythmen in Tiermodellen mit Störung des zirkadianen Rhythmus. Agomelatin erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin speziell im frontalen Cortex und hat keinen Einfluss auf den extrazellulären Serotoninspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Agomelatin hat in Tiermodellen für Depression (learned helplessness, despair-Test, chronic mild stress) sowie auch in Modellen zur Desynchronisation circadianer Rhythmen und in Modellen zu Stress und Angstzuständen antidepressive Effekte gezeigt.

Beim Menschen hat Agomelatin positive Eigenschaften auf die Phasenverschiebung; es induziert eine Phasenvorverlagerung sowohl des Einschlafens als auch der Absenkung der Körpertemperatur und des Beginns der Melatoninsekretion.

2.2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel (Monoarzneimittel, Agomelatin; Stand 21.03.2025)

Filmtabletten	
Agomaval 25 mg	TAD Pharma GmbH
Agomelatin AbZ 25 mg	AbZ Pharma GmbH
Agomelatin AL 25 mg	ALIUD Pharma GmbH
Agomelatin Anpharm 25 mg	ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
Agomelatin Aristo 25 mg	Aristo Pharma GmbH
Agomelatin beta 25 mg	betapharm Arzneimittel GmbH
Agomelatin Glenmark 25 mg	Glenmark Arzneimittel GmbH
Agomelatin Heumann 25 mg	Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG
Agomelatin Mylan 25 mg	Mylan Germany GmbH
Agomelatin-neuraxpharm 25 mg	neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Agomelatin PUREN 25 mg	PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Agomelatin-ratiopharm 25 mg	ratiopharm GmbH
Agomelatin Zentiva 25 mg	Zentiva Pharma GmbH
VALDOXAN 25 mg	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 European Pharma B.V. FD Pharma GmbH

	kohlpharma GmbH Les Laboratoires Servier Oripharm GmbH
--	--

3. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Anwendungsgebiete

Agomelatin ist in Deutschland für die folgende Indikation zugelassen:

- Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen

4. Epidemiologische Daten zum zu beurteilenden Anwendungsgebiet

4.1. Prävalenz von Long/Post-COVID-Symptomen

(Quelle: [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 ≥ 28 Tage, bei 4,5% ≥ 8 Wochen und bei 2,3% ≥ 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](#), Stand 25.03.2025 (*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 [S3 Leitlinie „Müdigkeit“](#). Als Basis der Behandlung werden darin Gesundheitsberatung und symptomorientierte, aktivierende Maßnahmen empfohlen. Sie haben vor allem das Ziel, einen Kreis zunehmender Dekonditionierung von Müdigkeit, Inaktivität, deren körperlichen Folgen und wiederum Müdigkeit zu verhindern. Auch verhaltenstherapeutische Maßnahmen können zur Stabilisierung des Krankheitsgeschehen führen. Für die schweren Formen von ME/CFS sollten aktivierende Maßnahmen nicht empfohlen werden.

Die Leitlinie enthält keine positiven Empfehlungen zur medikamentösen Therapie. Aufgelistet und diskutiert werden zahlreiche Therapieversuche mit sehr unterschiedlichen Ansätzen. Explizit wird zusammengefasst, dass es keine belastbare evidenzbasierte Grundlage für den Einsatz bestimmter Arzneimittel gibt. Hingewiesen wird auch auf die große Heterogenität der Patientenkollektive in den jeweiligen Studien aufgrund der unterschiedlichen Ursachen und Komorbiditäten. Das trifft auch auf Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID zu: Es bestehen keine Therapiestandards oder weitere zugelassene Behandlungsstrategien.

Orientierend kann für Agomelatin auf die einzige bislang zugelassene Indikation zur Depressionsbehandlung, insbesondere bei Vorliegen einer zirkadian betonten Symptomatik oder bei Unverträglichkeit anderer Antidepressiva, verwiesen werden. Hier findet eine Eindosierung mit 25 mg und ggf. eine Dosissteigerung auf 50 mg Anwendung. Auf die Notwendigkeit einer Leberfunktionskontrolle innerhalb von spätestens 3 Monaten wird hingewiesen (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), 2002; Stand 12/2022).

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 Long/Post-COVID-Patientinnen und Patienten 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 zum Gutachten: 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*):

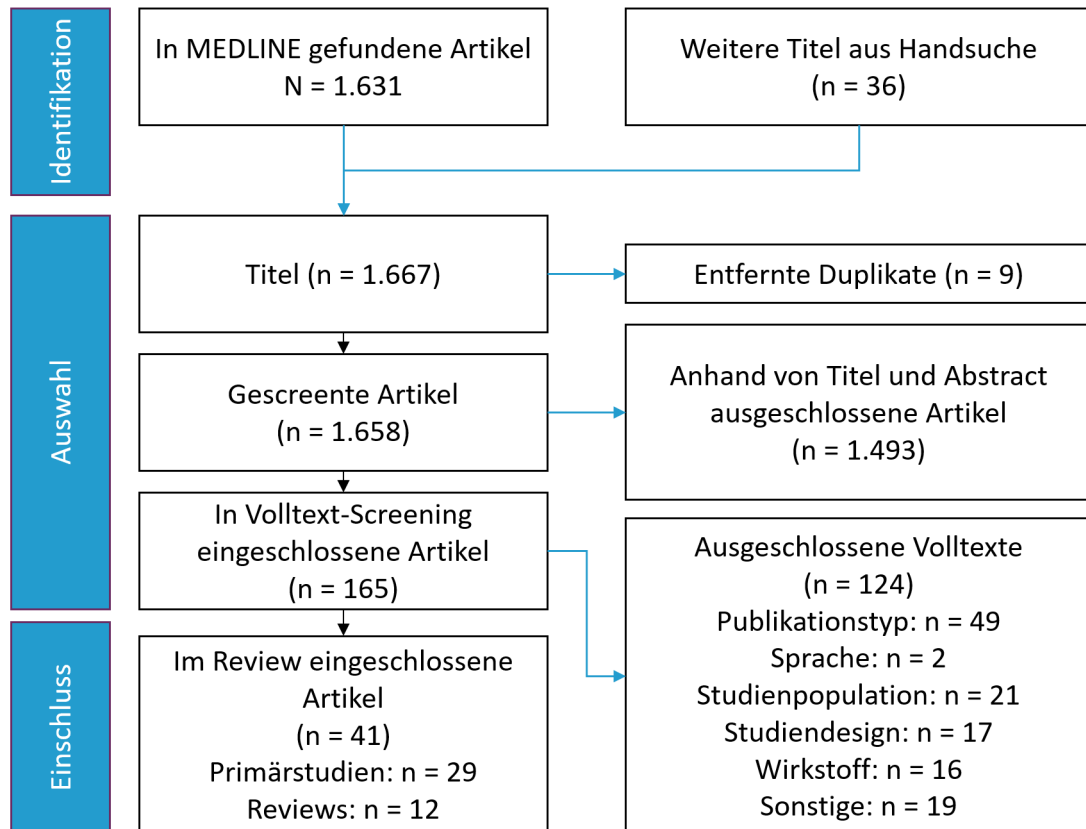


Abbildung 1: PRISMA Flowchart (Quelle: WIG2); eigene Darstellung in Anlehnung an das PRISMA Statement (Page et al., 2021)

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 (Bramante et al., 2024; Chen et al., 2011; 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](#); für nähere Informationen siehe WIG2-Gutachten, Kapitel 3 Methodik – 3.3 Studienselektion auf Seite 10.

10. Ergebnisse der Recherche und des Selektionsprozesses für Agomelatin

Im Rahmen der Treffen der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use ergab sich der Bedarf, 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) wiederholt, anschließend wurde die ursprüngliche Suchstrategie um Suchbegriffe für 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 eine Suche ausschließlich mit den Suchbegriffen für Agomelatin sowie der Suchbegriffe für die gewünschte Patientinnen- und Patientenpopulation (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.

(Siehe WIG2-Gutachten in Kapitel 4 Ergebnisse - 4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/
Wirkstoffen - Abschnitt 4.4.1 Antidepressiva – Zusatz Agomelatin auf Seite 23).

10.1. Studienpool

Autor:innen	Erhebungs- ort	Studiendesign	Studien- population	Alter	Stichproben- größe	Outcome
Stufe 3						
Pardini M et al. (2014)	Italien	Cross-over RCT	Erwachsene mit CFS 40 w / 22 m	35.1 ± 6.5	n=62	Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schweregrad der Erkrankung

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

Autor:innen	Erhebungs- ort	Studiendesign	Studien- population	Alter	Stichproben- größe	Outcome
Level of Evidence nicht erfüllt						
Medvedev, Bogolepova, Morozov & Kvasnikov (2024)	Russland	Prospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene mit Depressionen 73 w / 30 m	44,0 ± 13,3 Jahre	n= 103	<u>Primary Outcome</u> • Depressionen (Hamilton Rating Scale for Depression) <u>Secondary Outcomes</u> • Angstzustände (Hamilton Rating Scale for Depression) • Item 10: „anxiety psychic“ score • Item 11: „anxiety somatic“ score • Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) • Lebensqualität (SF-36)

Tabelle 2: Studie außerhalb der Einschlusskriterien (geringere Evidenzklasse) (Quelle: WIG2-Institut)

10.2. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Zusatz: Agomelatin

Pardini, M., Cordano, C., Benassi, F., Mattei, C., Sassos, D., Guida, S., Serrati, C., Primavera, A., Amore, M., Cocito, C. & Gialloreti, L. E. (2014). Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 939-944.

- Cross-over RCT
- n=62 Patient:innen mit ME/CFS (Stufe 3)
- Intervention: 12 Wochen
 - IG1: 1-mal täglich 50 mg Agomelatin
 - IG2: 1-mal täglich 10 mg retardiertes Melatonin
 - Anschließend beide Gruppen für 12 Wochen Agomelatin
- Primary Outcomes
 - Fatigue (Fatigue Severity Scale)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
 - Schweregrad der Erkrankung (CGI-S)
- Secondary Outcomes
 - Depression/Angstzustände (HADS)
 - Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Nach 12 Wochen

- Signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit zugunsten der Behandlung mit Agomelatin
 - Fatigue ($p<0,001$)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität ($p<0,001$)
 - Schweregrad der Erkrankung ($p<0,001$)

Nach Wechsel von Melatonin zu Agomelatin

- Verringerung von Fatigue ($p<0,001$)
- Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($p<0,001$)
- Verringerung des Schweregrads der Erkrankung ($p<0,001$)

Nebenwirkungen/SUE

- Keine Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen
- Wechsel von Melatonin zu Agomelatin nicht mit Auftreten von Nebenwirkungen verbunden

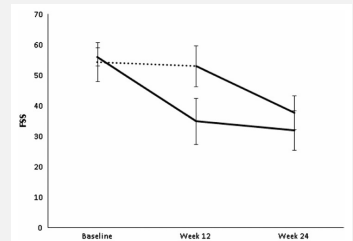


Figure 1 FSS score changes. Solid line represent agomelatine treatment, while dotted line represent melatonin treatment

Stufe 3

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

24

Abbildung 2: Studienübersicht Pardini M. et al. (2014 (Pardini et al., 2014); 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)

10.4. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Pardini et al. (2014) verglichen in einem Crossover-RCT mit zwei Behandlungsphasen die Wirksamkeit von Agomelatin und Melatonin bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS. In der ersten Behandlungsphase erhielten 62 Patientinnen und Patienten für 12 Wochen täglich entweder 50 mg Agomelatin oder retardiertes 10 mg Melatonin. Primäre Outcomes waren Fatigue (Fatigue Severity Scale (FSS)), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) und der Schweregrad der Erkrankung (CGI-S). Als sekundäre Outcomes wurden depressive Symptome und Angstzustände (HADS) sowie Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS)) festgelegt. Nach 12 Wochen zeigte sich für Fatigue und die Lebensqualität ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Zeit zugunsten der Agomelatin-Gruppe ($p<0,001$), für den Schweregrad der Erkrankung sowie 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, Lebensqualität und dem Schweregrad der Erkrankung, während in der Melatonin-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Anschließend startete die zweite Behandlungsphase, in der Patientinnen und Patienten der Melatonin-Gruppe ebenfalls für 12 Wochen mit Agomelatin behandelt wurden, während Patientinnen und Patienten der ursprünglichen Agomelatin-Gruppe ihre Behandlung für weitere 12 Wochen beibehielten. Nach dem Wechsel von Melatonin zu Agomelatin war bei den Patientinnen und Patienten nach 12 Wochen eine signifikante Reduktion von Fatigue ($p<0,001$) und Schweregrad 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).

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 et al., 2024).

(Siehe WIG2-Gutachten in Kapitel 4 Ergebnisse - 4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/Wirkstoffen - Abschnitt 4.4.1 Antidepressiva – Zusatz Agomelatin auf Seite 23).

11. Studienextraktionsbögen

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

12. Fazit (Bewertung) der Expertengruppe

Auf der Basis der Ergebnisse einer randomisierten Studie bei Erwachsenen mit ME/CFS und einer Kohortenstudie bei Erwachsenen mit Long/Post-COVID halten wir den Off-Label-Einsatz von Agomelatin zur Behandlung der Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit postinfektiösem ME/CFS und bei Long/Post-COVID für gerechtfertigt.

Anmerkung:

Vor und unter der Therapie ist eine Überwachung der Leberfunktion erforderlich.

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

- 13.1. Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation)
Behandlung der Fatigue bei Patientinnen und Patienten mit postinfektiösem ME/CFS und/oder mit Long/Post-COVID
- 13.2. Behandlungsziel
Verbesserung von Fatigue;
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- 13.3. Welche Wirkstoffe sind für das entsprechende Anwendungsgebiet zugelassen?
Keine
- 13.4. Spezielle Patientinnen- und Patientengruppe
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit postviralem ME/CFS und/oder mit Long/Post-COVID
- 13.5. Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollen
> siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.3 <
- 13.6. Dosierung
Auszug aus Abschnitt 4.2:
Die empfohlene Dosis bei Long COVID-Patientinnen und -Patienten beträgt 25 mg, die einmal täglich beim Zubettgehen einzunehmen ist. Sofern nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, kann die Dosis auf einmal täglich 50 mg (2 Tabletten à 25 mg) beim Zubettgehen erhöht werden.

Eine Entscheidung für eine Dosissteigerung muss gegen das höhere Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abgewogen werden. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung für die Patientinnen und Patienten beruhen. Die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfunktion sollten strikt befolgt werden.
- 13.7. Behandlungsdauer
Patientinnen und Patienten mit Fatigue sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 12 Wochen behandelt werden, um sicherzustellen, dass eine Verbesserung der Symptome eintritt.
Die klinische Effektivität sollte nach 12 Wochen evaluiert werden und dann ggf. abgesetzt oder die Therapie fortgeführt werden.

13.8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

> siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.2, 4.4 <

Bei allen Patientinnen und Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das Dreifache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Während der Behandlung sollen die Transaminasenwerte regelmäßig nach ca. 3 Wochen, 6 Wochen (Ende der akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Behandlung mit Agomelatin sollte sofort abgebrochen werden, wenn

- Symptome oder Anzeichen einer möglichen Leberschädigung auftreten (z.B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit).
- Transaminasenwerte über das Dreifache des oberen Normbereiches ansteigen.

Nach dem Absetzen von Agomelatin sollten Leberfunktionstests so lange wiederholt werden, bis die Transaminasenwerte wieder den Normbereich erreicht haben.

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

> Siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.5, 4.8 <

13.10. Weitere Besonderheiten

> Siehe Fachinformationen für Agomelatin-haltige Arzneimittel unter 4.2, 4.4 <

Bei allen Patientinnen und Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das Dreifache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

14. Literaturverzeichnis

- 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>
- 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.,...Team, C.-O. S. (2024). Favorable Antiviral Effect of Metformin on SARS-CoV-2 Viral Load in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of COVID-19. *Clin Infect Dis*, 79(2), 354-363. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae159>
- 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 Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). (2002; Stand 12/2022). *S3-Leitlinie Müdigkeit DEGAM-Leitlinie Nr. 2; (AWMF-Registernummer 053 - 002)* https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002I_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf
- 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/020-027I_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
- 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>
- Medvedev, V. E., Bogolepova, A. N., Morozov, D. P., & Kvasnikov, B. B. (2024). Antidepressant and anxiolytic efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression after COVID-19 in daily clinical practice (non-interventional study TELESFOR). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.*, 16(6), 61-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2024-6-61-70>
- 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>
- Pardini, M., Cordano, C., Benassi, F., Mattei, C., Sassos, D., Guida, S., Serrati, C., Primavera, A., Amore, M., Cocito, L., & Emberti Gialloreti, L. (2014). Agomelatine but not melatonin improves fatigue perception: a longitudinal proof-of-concept study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 24(6), 939-944. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.02.010>
- 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>
- 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
- 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 ss-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>

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).*