

Bewertung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use
nach § 35 c Abs. 1 SGB V zur Anwendung von
Vortioxetin bei kognitiven Beeinträchtigungen und/oder
depressiven Symptomen im Rahmen von Long/Post-COVID
(Stand 15.10.2025)

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

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
Ir-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
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

Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use

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 Vortioxetin zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen und/oder depressiver Symptome bei Patientinnen und Patienten mit 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 eingeslossen 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, sowie 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)

Vortioxetin

Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Brintellix®:

Wirkmechanismus

Es wird angenommen, dass der Wirkmechanismus von Vortioxetin mit dessen direkter Modulation der serotonergen Rezeptoraktivität und Hemmung des Serotonin-(5-HT)-Transporters zusammenhängt. Präklinische Daten zeigen, dass Vortioxetin ein 5-HT3-, 5-HT7- und 5-HT1D-Rezeptorantagonist, ein partieller 5-HT1B-Rezeptoragonist und ein 5-HT1A-Rezeptoragonist ist und den 5-HT-Transporter hemmt, was zur Modulation der Neurotransmission in verschiedenen Systemen führt, die vorrangig das Serotonin-, wahrscheinlich aber auch das Norepinephrin-, Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin sowie das GABAerge und Glutamaterge System umfassen. Es wird davon ausgegangen, dass diese multimodale Aktivität für die in Tierstudien beobachteten antidepressiven und Anxiolytikaähnlichen Wirkungen und die Verbesserung der kognitiven Funktion, des Lernens und Gedächtnisses verantwortlich ist. Der genaue Beitrag der individuellen Targets für das beobachtete pharmakodynamische Profil bleibt jedoch unklar, und es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Daten aus Tierstudien direkt auf Menschen extrapoliert werden.

2.2. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Fertigarzneimittel

Vortioxetin wurde als Brintellix® im Jahr 2013 zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen in Europa zugelassen. Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der frühen Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen für Vortioxetin anerkannt hatte und sich Hersteller und GKV-Spitzenverband anschließend nicht auf einen Erstattungspreis einigen konnten, hat der Hersteller Lundbeck GmbH das Arzneimittel 2016 vom deutschen Markt genommen. **Im europäischen Ausland** ist das Arzneimittel weiterhin verfügbar in Form von:

Filmtabletten	
Brintellix 5, 10, 15, 20 mg	H. Lundbeck A.S.
Tropfen zum Einnehmen	
Brintellix 20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung	H. Lundbeck A.S.

3. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Anwendungsgebiete

In der Europäischen Union ist Vortioxetin für folgende Indikation zugelassen:

- zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen

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 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 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 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

Es bestehen keine Therapiestandards oder weitere zugelassene Behandlungsstrategien zu kognitiven Defiziten bei Long/Post-COVID. Orientierend kann auf die zugelassene Indikation von Vortioxetin zur Depressionsbehandlung, insbesondere bei Vorliegen einer kognitiven Symptomatik, verwiesen werden. Hier findet, vor allem bei unklarer Verträglichkeit eine Eindosierung mit 5 mg und Dosissteigerung auf 10 mg nach zwei Wochen Anwendung. Weitere pharmakologische Behandlungsstrategien zu kognitiven Beeinträchtigungen als In-Label-Empfehlungen liegen nicht vor. Nicht-pharmakologische Behandlungsmethoden zur Verbesserung von Konzentration und Gedächtnis bei Long/Post-COVID befinden sich in Erprobung.

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]*):

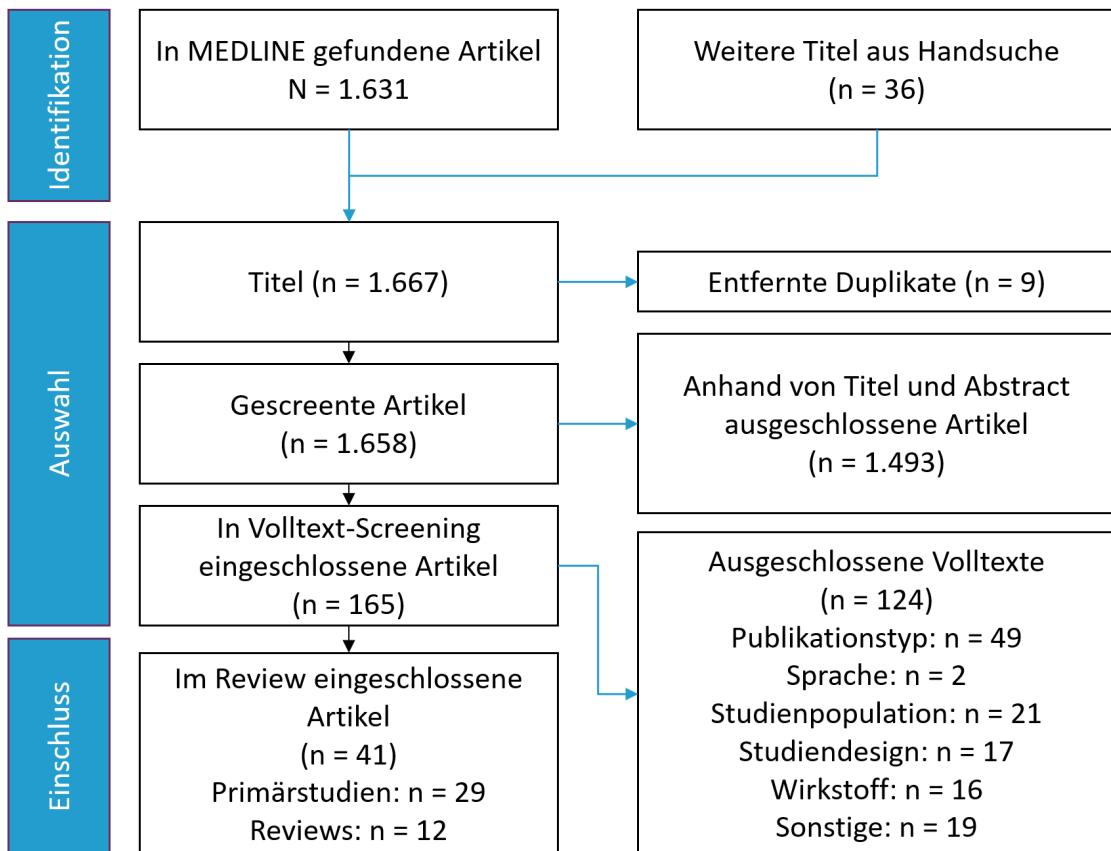


Abbildung 1: PRISMA Flowchart (Quelle: WIG2); eigene Darstellung in Anlehnung an das PRISMA Statement (Page et al., 2021)

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 obiger Abschnitt 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

10.1. Studienpool

Autor:innen	Erhebungs-ort	Studiendesign	Studien-population	Alter	Stichprobengröße	Outcome
Stufe 1						
McIntyre et al. (2024)	Kanada	RCT	Erwachsene mit Long/Post - COVID IG: 68% w / 32% m KG: 63,5% w / 36,5% m	IG: 43,65 KG: 44,90	IG: n=75 KG: n=74	Kognitive Funktion, Depressionen, Lebensqualität
Post-hoc-Analysen, durchgeführt auf der Datengrundlage von McIntyre:						
Badulescu et al. (2024)	Kanada	RCT (Post-Hoc-Analyse)	Erwachsene mit Long/Post-COVID IG: 76,71% w / 23,29% m KG: 74,32% w / 25,68% m	IG: 43,84 (12,35) KG: 44,89 (12,14)	IG: n=73 KG: n=74	Funktionelle Beeinträchtigung
Kwan et al. (2024)	Kanada	RCT (Post-Hoc-Analyse)	Erwachsene mit Long/Post-COVID IG: 76,71% w / 23,29% m KG: 74,32% w / 25,68% m	IG: 43,84 (12,35) KG: 44,89 (12,14)	IG: n=73 KG: n=74	Kognitive Funktionen
Le et al. (2024)	Kanada	RCT (Post-Hoc-Analyse)	Erwachsene mit Long/Post-COVID IG: 76,71% w / 23,29% m KG: 74,32% w / 25,68% m	IG: 43,84 (12,35) KG: 44,89 (12,14)	IG: n=73 KG: n=74	Depressionen

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

10.2. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Antidepressiva: Vortioxetin

McIntyre et al. (2024)

- RCT
 - IG: n=73-75, KG: n=74
 - Erwachsene mit Post-COVID
- Badulescu et al. (2024), Le et al. (2024), Kwan et al. (2024)
 - Post-hoc Analysen von McIntyre et al. (2024)
- Intervention: 8 Wochen Vortioxetin
 - IG: 5 – 20 mg/Tag (Steigerung der Dosis)
 - KG: Placebo
- Primary Outcome
 - Kognitive Funktion (DSST)
- Secondary Outcome
 - Depressive Symptome (QIDS-SR-16)
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (WHO-5)
- Unerwünschte Ereignisse
 - 26,8% in IG und 22,1% in KG

Stufe 1

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

• **Kognitive Funktion** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)

- adjustiert nach soziodemografischen Variablen, depressiven Symptomen und Baseline-Scores
- Signifikanter Unterschied: p=0,028

• **Depressive Symptome** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)

- Signifikanter Unterschied: p=0,026

• **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)

- Signifikanter Unterschied: p=0,004

• **Funktionelle Beeinträchtigung** (Intervention vs. Placebo nach 8 Wochen)

- Signifikanter Unterschied in allen drei Domänen
- Social (p=0,048), work (p=0,016), family (p=0,028)

22

Abbildung 2: Studienübersicht McIntyre et al. (2024; 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)

McIntyre et al. (2024):

kein Biasrisiko vorhanden

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

10.4. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

In der Studie von **McIntyre et al. (2024)** wurde die Wirksamkeit von Vortioxetin in einer 8-wöchigen, randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Insgesamt wurden 149 Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID in zwei Gruppen randomisiert: 75 erhielten 5-20 mg Vortioxetin täglich, 74 erhielten ein Placebo. Primärer Outcome war die Verbesserung der kognitiven Funktion, gemessen mit dem Digit Symbol Substitution Test (DSST). Während bei diesem Modell nach acht Wochen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten waren, zeigte sich bei Adjustierung nach soziodemografischen Variablen, Depressionssymptomen und DSST-Baseline-Scores ein signifikanter Unterschied zugunsten der Vortioxetin-Gruppe (p=0,028). Sekundäre Outcomes umfassten Depressionssymptome gemäß dem Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item) (Self-Report) (QIDS-SR-16) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem The World Health Organization-Five Well-Being Index (WHO-5). Hierbei zeigte Vortioxetin im Vergleich zur Behandlung mittels Placebo

signifikante Verbesserungen bei depressiven Symptomen ($p=0,026$) und HRQoL ($p=0,004$). 26,8 % der Patientinnen und Patienten der Vortioxetin-Gruppe und 22,1 % der Placebo-Gruppe berichteten von Nebenwirkungen, wobei diese meist mild und moderat waren. Wenngleich keine SUE beobachtet wurden, brachen drei Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Vortioxetin ab (McIntyre et al., 2024).

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

Für weitere Erläuterungen verweisen wir auf das WIG2-Gutachten, Kapitel 4 Ergebnisse - 4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/Wirkstoffen - Abschnitt 4.4.1 Vortioxetin auf Seite 21.

11. Studienextraktionsbögen

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

12. Fazit (Bewertung) der Expertengruppe

Auf der Basis einer randomisierten Studie bei Erwachsenen mit Long/Post-COVID halten wir den Off-Label-Einsatz von Vortioxetin zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen und/oder depressiver Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID für gerechtfertigt.

Anmerkung:

Vortioxetin ist für die EU zur Behandlung der Depression (Major Depression) zugelassen, aber derzeit nicht auf dem deutschen Markt eingeführt.

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

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

Behandlung kognitiver Beeinträchtigungen und / oder depressiver Symptome bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID

13.2. Behandlungsziel

Verbesserung kognitiver Funktionen
Verbesserung depressiver Symptomatik
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 kognitiver Beeinträchtigungen und/oder depressiven Symptomen im Rahmen von Long/Post-COVID

13.5. Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollen

> siehe Produktinformationen für Vortioxetin-haltige Arzneimittel unter 4.3 <

13.6. Dosierung

5 - 20 mg/Tag in einer Einzeldosis, ggf. Eindosierung mit 5 mg und nach zwei Wochen Dosissteigerung auf bis zu 20 mg

13.7. Behandlungsdauer

Nachdem die Symptome abgeklungen sind, wird zur Aufrechterhaltung der antidepressiven Wirkung eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten empfohlen.

13.8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?

Die Behandlung sollte bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (z.B. Serotonin-Syndrom, allergische Reaktion, Krampfanfall, Suizidalität) abgebrochen werden. Ein Abbruch sollte auch bei weiteren, anhaltenden oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen erwogen werden.

> siehe auch Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8 <

- 13.9. Nebenwirkungen/Wechselwirkungen, wenn diese über die zugelassene Fachinformation hinausgehen oder dort nicht erwähnt sind.
> siehe Produktinformationen für Vortioxetin-haltige Arzneimittel unter 4.4, 4.5, 4.8 <
- 13.10. Weitere Besonderheiten
Keine.

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>

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_1_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., Mohapatra, 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., & Pottegård, 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>

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>

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

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., Shabao, 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>

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T.,...Higgins, J. P. T. (2019). ROB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

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).