

Bewertung der Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use

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

Low Dose Naltrexon (LDN) bei
Long/Post-COVID-assoziierter Fatigue

(Stand 11.07.2025)

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, NALTREXON; STAND 03.03.2025)..... | 6 |
| 3. IM GELTUNGSBEREICH DES AMG ZUGELASSENE ANWENDUNGSGBIETE | 7 |
| 4. EPIDEMIOLOGISCHE DATEN ZUM ZU BEURTEILENDEN ANWENDUNGSGBIET | 7 |
| 4.1. PRÄVALENZ VON LONG/POST-COVID-SYMPOTOMEN..... | 7 |
| 4.2. WEITERE EPIDEMIOLOGISCHE HINTERGRUNDINFORMATIONEN ZU LONG/POST-COVID | 9 |
| 5. ZUGELASSENEN WIRKSTOFFE FÜR DAS ZU BEURTEILENDE ANWENDUNGSGBIET..... | 9 |
| 6. ANERKANNTEN THERAPIESTANDARDS / WEITERE BEHANDLUNGSSTRATEGIEN | 9 |
| 7. SONSTIGE ANGABEN..... | 9 |
| 8. ERKENNTNISMATERIAL / LITERATURRECHERCHE..... | 10 |
| 8.1. FORSCHUNGSSTAND UND ZIELSTELLUNG | 10 |
| 8.2. METHODIK..... | 10 |
| 8.3. PICO-SCHEMA | 10 |
| 8.4. EINSCHLUSSKRITERIEN | 11 |
| 8.5. BENUTZTE SUCHBEGRIFFE UND VERKNÜPFUNGEN:..... | 13 |
| 8.6. IDENTIFIZIERUNG UND STUDIENSELEKTION; ANZAHL DER GESAMT-TREFFER: | 13 |
| 8.7. CHARAKTERISTIKA ALLER EINGESCHLOSSENEN PRIMÄRSTUDIEN | 14 |
| 9. AUSWAHLKRITERIEN FÜR STUDIEN..... | 14 |
| 10. ERGEBNISSE DER RECHERCHE UND DES SELEKTIONSPROZESSES..... | 14 |
| 10.1. STUDIENPOOL..... | 14 |
| 10.2. CHARAKTERISTIKA DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN | 15 |
| 10.3. BEWERTUNG DES VERZERRUNGSPOTENZIALS (RISK OF BIAS) STUDIENQUALITÄT (Z.B. EVIDENZGRAD) | 15 |
| 10.4. ERGEBNISSE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN..... | 16 |
| 11. STUDIENEXTRAKTIONSBÖGEN..... | 19 |
| 12. FAZIT (BEWERTUNG) DER EXPERTENGRUPPE | 19 |
| 13. ERGÄNZENDES FAZIT (EMPFEHLUNG AN DEN G-BA)..... | 19 |
| 13.1. NICHT ZUGELASSENES ANWENDUNGSGBIET (OFF-LABEL-INDIKATION)..... | 19 |
| 13.2. BEHANDLUNGSZIEL | 19 |
| 13.3. WELCHE WIRKSTOFFE SIND FÜR DAS ENTSPRECHENDE ANWENDUNGSGBIET ZUGELASSEN?..... | 20 |
| 13.4. SPEZIELLE PATIENTINNEN- UND PATIENTENGRUPPE | 20 |
| 13.5. PATIENTINNEN UND PATIENTEN, DIE NICHT BEHANDELT WERDEN SOLLEN..... | 20 |
| 13.6. DOSIERUNG..... | 20 |
| 13.7. BEHANDLUNGSDAUER | 20 |
| 13.8. WANN SOLLTE DIE BEHANDLUNG ABGE BROCHEN WERDEN?..... | 20 |
| 13.9. NEBENWIRKUNGEN/WECHSELWIRKUNGEN, WENN DIESER ÜBER DIE ZUGELASSENEN FACHINFORMATION HINAUSGEHEN ODER DORT NICHT ERWÄHNT SIND. | 20 |
| 13.10. WEITERE BESONDERHEITEN..... | 20 |
| 14. BEMERKUNGEN / OFFENE FRAGEN FÜR DIE EXPERTENGRUPPE LONG COVID OFF-LABEL-USE.. | 20 |
| 15. LITERATURVERZEICHNIS | 21 |

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 _r -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 |
| NRF | Neue Rezeptur-Formularium der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA); Sammelwerk mit Formeln, Standardisierungen und apothekengerechte Herstellungstechniken von Arzneimitteln |
| 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 |
| 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 Low Dose Naltrexon (LDN) zur Behandlung der Fatigue 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 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/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)

Naltrexon

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

Wirkmechanismus

Naltrexon ist ein spezifischer Opioidantagonist mit nur minimaler agonistischer Aktivität. Es wirkt durch stereospezifische Konkurrenz mit Rezeptoren, die hauptsächlich im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisiert sind. Naltrexon bindet konkurrierend an diese Rezeptoren und blockiert den Zugang für exogen verabreichte Opioide.

Die Behandlung mit Naltrexon führt nicht zu körperlicher oder geistiger Abhängigkeit. Es wird keine Toleranz für die opioidantagonistische Wirkung festgestellt.

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

Zugelassene Fertigarzneimittel für Naltrexon:

| Filmtabletten | |
|--------------------------------------|---|
| Adepend 50 mg | Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH |
| Nalorex (50 mg) | EMRA-MED Arzneimittel GmbH |
| Nalorex 50 mg | kohlpharma GmbH |
| Naltrexon HCl aop 50 mg | AOP Orphan Pharmaceuticals Aktiengesellschaft |
| Naltrexon-HCl neuraxpharm 50 mg | neuraxpharm Arzneimittel GmbH |
| Naltrexonhydrochlorid Accord 50 mg | kohlpharma GmbH Accord Healthcare B.V. EurimPharm Arzneimittel GmbH |
| Naltrexonhydrochlorid Carefarm 50 mg | Oripharm GmbH |

Niedrig dosiertes Naltrexon (LDN) ist in der nachfolgend empfohlenen Dosierung ([siehe Kapitel 14](#)) in Deutschland nicht als Fertigarzneimittel zugelassen, sondern muss in der Apotheke in Kapselform oder als Suspension hergestellt werden.

Für die Kapselherstellung kann entweder die Naltrexon-Base oder das Hydrochlorid verwendet werden. Als Rezeptursubstanz ist laut Angaben auf der Internetseite eines führenden Rohstofflieferanten derzeit nur Naltrexonhydrochlorid zu beziehen.

Kapselfüllstoffe wie mikrokristalline Cellulose oder Lactose-Monohydrat sind für Rezepturen mit Low-Dose-Naltrexon geeignet und spielen eine wichtige Rolle, um die Verarbeitung und Stabilität gewährleisten zu können. Besonders bei hygroskopischen Substanzen wie Naltrexon ist der geeignete Kapselfüllstoff bedeutend.

Als Orientierung zur Auswahl des Kapselfüllstoffes kann ein Blick in die Zusammensetzung von Fertigarzneimittel hilfreich sein. Folgende Fertigarzneimittel enthalten sowohl mikrokristalline Cellulose als auch Lactose-Monohydrat:

- ADEPEND 50 mg Filmtabletten
- NALOREX 50 mg Filmtabletten
- NALTREXON HCl aop 50 mg Filmtabletten
- NALTREXON-HCl neuraxpharm 50 mg Filmtabletten
- NALTREXONHYDROCHLORID Accord 50 mg Filmtabletten

- NALTREXONHYDROCHLORID Carefarm 50 mg Filmtabletten

Es erscheint durchaus möglich, ein Fertigarzneimittel als Ausgangsstoff zu verwenden, da der hygroskopische Wirkstoff hier bereits verarbeitet ist und somit weniger zusätzliche Hilfsstoffe für die Herstellung erforderlich sind. Dies könnte in manchen Fällen vorteilhaft sein, jedoch sollte man berücksichtigen, dass die meisten verfügbaren Fertigarzneimittel Filmtabletten sind, was die Weiterverarbeitung zu Kapseln weniger ideal macht (Fagron: Schulz, 2024).

3. Im Geltungsbereich des AMG zugelassene Anwendungsgebiete

Naltrexon ist in Deutschland bei Erwachsenen in Dosierungen ab 50 mg für folgende Indikationen zugelassen:

Suchterkrankungen

- Zur Anwendung als zusätzliche Behandlung innerhalb eines umfassenden Therapieprogramms einschließlich psychologischer Begleitung für entwöhnte Patientinnen und Patienten, die opioid- und alkoholabhängig waren, zur Unterstützung der Abstinenz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Zur Anwendung als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.
- Medikamentöse Unterstützung bei der psychotherapeutisch/psychologisch geführten Entwöhnungsbehandlung vormals Opiat-Abhängiger nach erfolgter Opiat-Entgiftung.

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. Nur einige Punkte, die in den bisher vorliegenden Studien sehr unterschiedlich sind, sind hier illustriert (siehe nachstehende Abbildung 1).

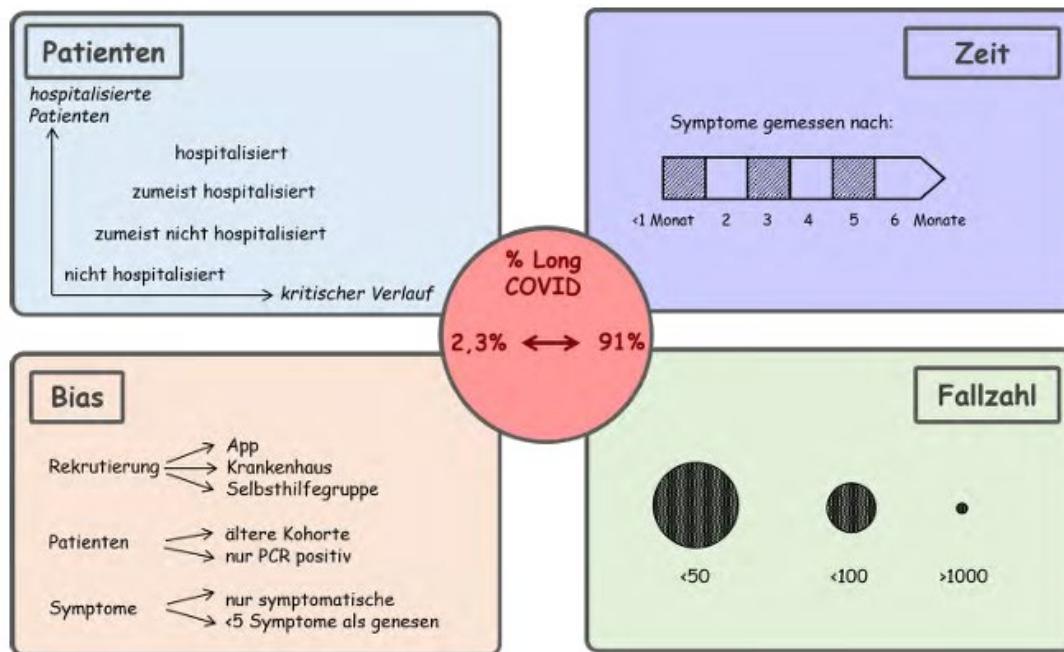


Abbildung 1. Überblick über das Problem der Heterogenität unterschiedlicher Long/Post COVID-Studienpopulationen (siehe Leitlinie in Kapitel 24 Abbildungen, Seite 72; übersetzte Grafik aus [421])

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 ≥ 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 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 [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.

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 (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM), 2002; Stand 12/2022).

7. Sonstige Angaben

Therapiestudien mit Medikamenten, die auf den Mechanismen Autoantikörper, Entzündung, Durchblutungsstörungen und Viruspersistenz zielen, werden international durchgeführt. Es gibt erste Ergebnisse aus Phase II RCT, die eine Symptombesserung durch Behandlung mit Symbiotika oder Supplementen zeigen, ohne dass der Krankheitsverlauf maßgeblich beeinflusst werden kann. Zwei große Therapiestudien mit Nirmatrelvir/Ritonavir waren negativ.

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 COVID/Post-COVID gemäß WHO-Definition (Symptome innerhalb 3 Monate nach gesicherter SARS-CoV-2 Infektion, mind. 2 Monate anhaltend)

Stufe 2: falls in Stufe 1 nicht mindestens Evidenz der Klasse IIb

- 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):

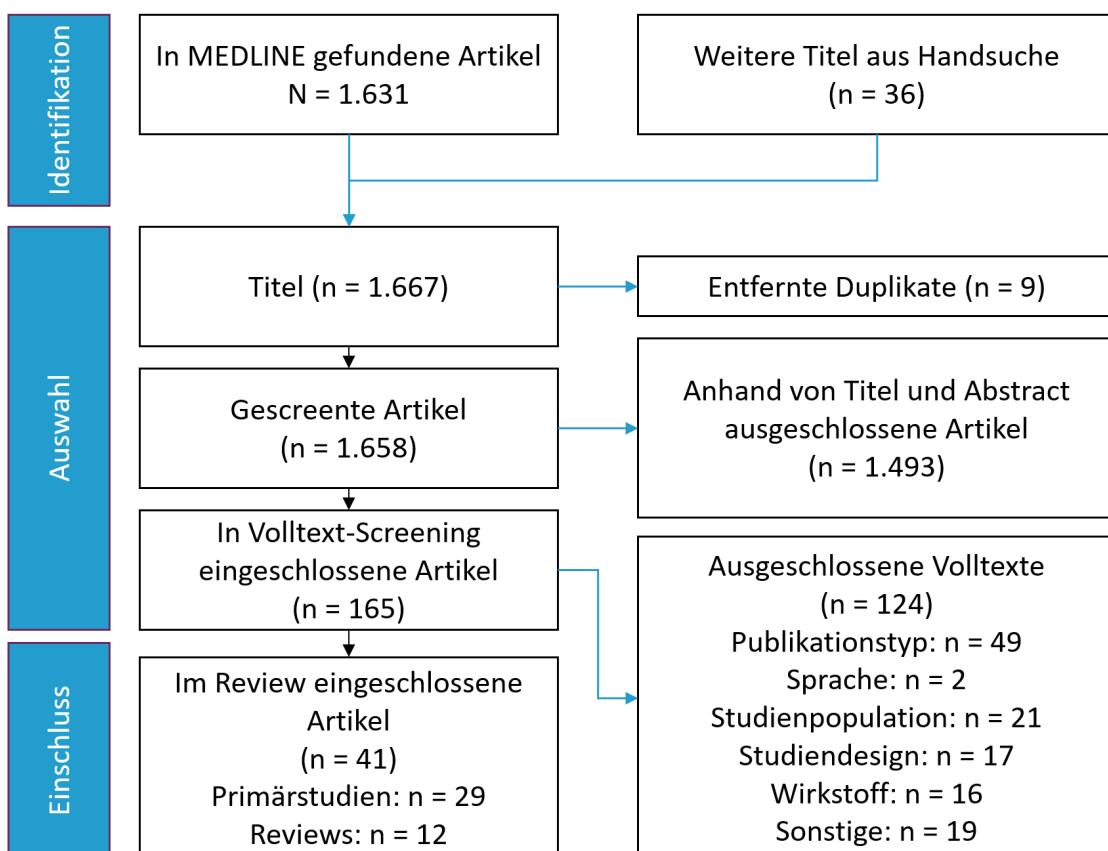


Abbildung 2: PRISMA Flowchart (Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an das PRISMA Statement (Page et al., 2021)

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 oben unter Nr. 8 Erkenntnismaterial / Evidenzrecherche: [8.4 Einschlusskriterien](#)

Für nähere Informationen verweisen wir auf das WIG2-Gutachten, Kapitel 3 Methodik – 3.3 Studienselektion auf Seite 10/11.

10. Ergebnisse der Recherche und des Selektionsprozesses

10.1. Studienpool

| Autor:innen | Erhebungs-ort | Studiendesign | Studien-population | Alter | Stichprobengröße | Outcome |
|-----------------------|---------------|-------------------------|--|----------------------|------------------|---------------------|
| Stufe 1 | | | | | | |
| O'Kelly et al. (2022) | Irland | Prä-Post-Kohortenstudie | Erwachsene mit Long COVID 76,9% w / 23,1% m | 33,2–49 ¹ | n=52 | Long COVID-Symptome |

¹ Mittleres Alter in Jahren

| Autor:innen | Erhebungs-ort | Studiendesign | Studien-population | Alter | Stichprobengröße | Outcome |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------------------------------|-------|------------------|---|
| Noch in Durchführung: | | | | | | |
| Naik et al. (2024) | Kanada | RCT | Erwachsene mit Long COVID und Fatigue | 19-69 | n=160 | Fatigue, Schmerzen, Schweregrad der Symptome, Quality of Life |

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

10.2. Charakteristika der eingeschlossenen Studien

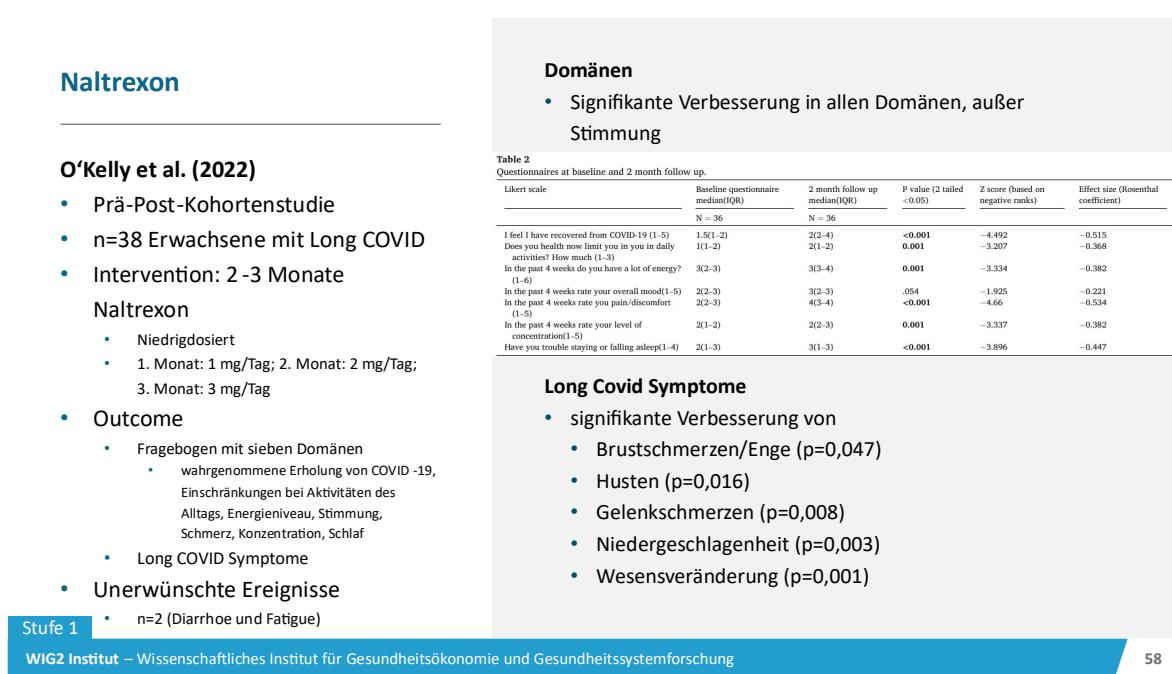


Abbildung 3: Studienübersicht O'Kelly et al. (2022; Quelle: WIG2-Institut)

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)

O'Kelly et al. (2022):

Moderates Biasrisiko durch Confounding sowie durch die Ergebnismessung; Gesamtbias als schwerwiegend eingestuft (siehe Tabelle 5: Bewertung des Biasrisikos für nicht-randomisierte Interventionsstudien (Sterne et al., 2016) auf Seite 19 des WIG2-Gutachtens)

10.4. Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

O'Kelly et al., 2022 (LoE 1)

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

Noch nicht abgeschlossen: Naik et al. 2024 (LoE 1)

Diese im Rahmen der Recherche identifizierte Studie untersucht die Wirksamkeit von Naltrexon bei Patientinnen und Patienten mit Long/Post-COVID. Zum Zeitpunkt der Erstellung des Gutachtens befindet sich dieser Phase 2 RCT (Trial registration number: NCT05430152) zur Wirksamkeit von LDN bei 160 Erwachsenen mit Long/Post-COVID („post-COVID fatigue syndrome“) in der Durchführung.

Als primärer Outcome wird Fatigue anhand der Fatigue Severity Scale erhoben, außerdem Schmerzen, Schweregrad der Symptome, Aktivität und Lebensqualität als sekundäre Outcomes (Naik et al., 2024). Aufgrund des Studiendesigns als doppelverblindete, randomisierte, kontrollierte Studie wird die Studie der Evidenzklasse Ib zugeordnet.

Naltrexon

Naik, H., Cooke, E., Boulter, T., Dyer, R., Bone, J. N., Tsai, M., ... & Nacul, L. (2024). Low-dose naltrexone for post-COVID fatigue syndrome: a study protocol for a double-blind, randomised trial in British Columbia. *BMJ open*, 14(5), e085272.

Trial registration number: [NCT05430152](#)

| Low-dose Naltrexone for Post-COVID Fatigue Syndrome | |
|---|--|
| Study Start (Actual) | 2024-01-15 |
| ClinicalTrials.gov ID | NCT05430152 |
| Sponsor | Luis Nacul |
| Information provided by | Luis Nacul, University of British Columbia (Responsible Party) |
| Last Update Posted | 2024-08-16 |
| Study Completion (Estimated) | 2024-12 |
| Enrollment (Estimated) | 160 |
| Study Type | Interventional |
| Phase | Phase 2 |

LoE 1

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

61

Abbildung 4: Studienübersicht Naik, H. et al. (2024; Quelle: WIG2-Institut)

Für weitere Erläuterungen verweisen wir auf das WIG2-Gutachten, Kapitel 4 Ergebnisse - 4.4 Evidenz zu einzelnen Wirkstoffgruppen/Wirkstoffen - Abschnitt 4.4.8 Naltrexon auf den Seiten 31/32).

Exkurs: Naltrexon

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

| Autor:innen | Erhebungs-ort | Studiendesign | Studien-population | Alter | Stichproben-größe | Outcome |
|--|---------------|-------------------------------------|---|--------------|-------------------|--------------------------|
| (Level of Evidence nicht erfüllt) | | | | | | |
| Isman et al. (2024) | USA | Open-Label-Pilot-Beobachtungsstudie | Erwachsene mit andauernden Fatigue-Symptomen nach vorheriger COVID-19-Erkrankung; (69,4% w / 30,6% m) | 44,7 (28-69) | n=36 | Fatigue, Quality of life |
| Polo, Pesonen und Tuominen (2019) | Finnland | Open-label observational study | Erwachsene mit nachgewiesener SARS-CoV-2 Infektion (77% w / 23% m) | 48,4 (19-86) | n=218 (n=201) | Fatigue, Quality of life |

Tabelle 2: Weitere berücksichtigte Studien für Naltrexon außerhalb der Einschlusskriterien (Quelle: WIG2 Institut)

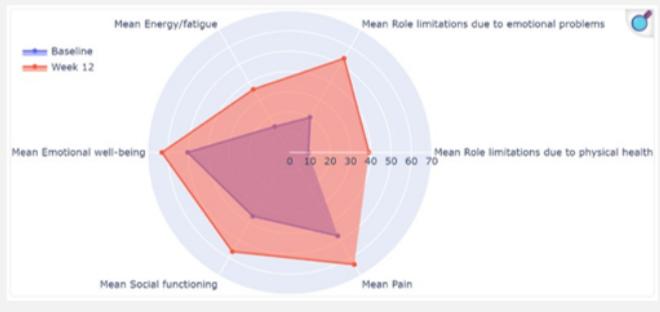
Isman et al. (2024) untersuchten in einer Open-Label-Pilot-Beobachtungsstudie die Wirksamkeit von LDN bei 36 Patientinnen und Patienten mit andauernden Symptomen von Fatigue nach einer vorherigen COVID-19 Erkrankung. Hierbei wurde den Patientinnen und Patienten 12 Wochen lang täglich 4,5 mg Naltrexon verabreicht, zudem erhielten sie Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD+) in Form von Pflastern. Insgesamt wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 28 bis 69 Jahren eingeschlossen, das Durchschnittsalter betrug 44,7 Jahre. Die Mehrheit der Studienpopulation war weiblich (69,4%). Die Wirksamkeit im Hinblick auf Fatigue und Lebensqualität wurde anhand der Chalder-Fatigue-Skala sowie anhand des SF-36 untersucht. Hierbei zeigte sich nach 12 Wochen eine signifikante Verbesserung der Symptome von Fatigue ($p<0,001$) sowie der Lebensqualität ($p<0,001$). Die von den Patientinnen und Patienten berichteten Nebenwirkungen waren mild und in Zusammenhang mit der Behandlung mit LDN bereits bekannt (Isman et al., 2024).

Naltrexon

Isman, A., Nyquist, A., Strecker, B., Harinath, G., Lee, V., Zhang, X., & Zalzala, S. (2024). Low-dose naltrexone and NAD+ for the treatment of patients with persistent fatigue symptoms after COVID-19. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*, 36, 100733.

- Open-label Beobachtungsstudie
 - n=36
- Behandlung: 12 Wochen 4,5 mg/Tag LDN und NAD+
- Outcomes
 - Fatigue (Chalder Fatigue Scale)
 - Quality of Life (SF-36)
- Unerwünschte Ereignisse
 - Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel und Verstimmung

- Verbesserung von Fatigue ($p<0,001$) und allen Subskalen des SF-36, insbesondere Aktivität, körperliche Gesundheit und Schmerzen



LoE nicht erfüllt

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

59

Abbildung 4: Studienübersicht Isman, A. et al. (2024; Quelle: WIG2-Institut)

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

Naltrexon

Polo, O., Pesonen, P., & Tuominen, E. (2019). Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Biomedicine, health & behavior*, 7(4), 207-217.

- Retrospektive open-label Studie
 - n=218 mit ME/CFS
 - 77 % w / 23 % m
- Behandlung: 3 - 4,5 mg/Tag LDN
- Outcome
 - „treatment response“ anhand verschiedener Symptome, u.a. Fatigue, körperliche Leistungsfähigkeit, Kognition, Schmerzen, Fieber
- Unerwünschte Ereignisse
 - 54,2 % berichteten von leichten, vorübergehenden Symptomen
 - Behandlungsabbruch: 7,2 % Patient:innen

LoE nicht erfüllt

WIG2 Institut – Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

60

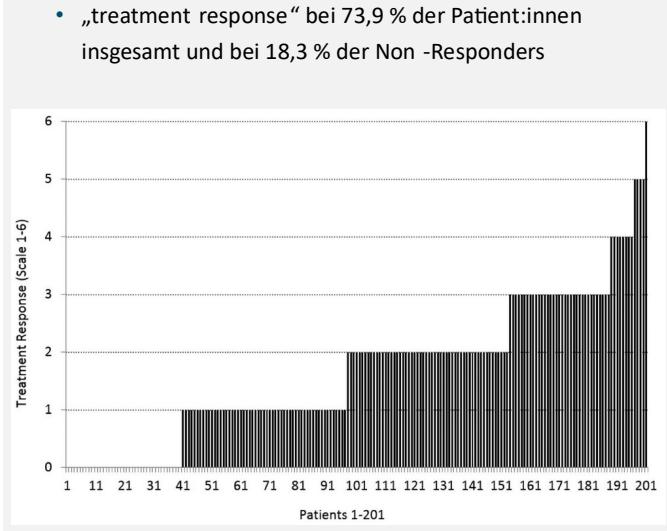


Abbildung 3: Studienübersicht Polo, O. et al. (2019; Quelle: WIG2-Institut)

11. Studienextraktionsbögen

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

12. Fazit (Bewertung) der Expertengruppe

Auf der Basis von zwei Kohortenstudien bei Erwachsenen mit Fatigue bei Long/Post-COVID bzw. mit persistierenden Allgemeinsymptomen nach COVID-19 ergeben sich Hinweise auf eine Wirksamkeit von LDN. Eine randomisierte Phase-II-Studie zum Einfluss von LDN auf Fatigue bei Long/Post-COVID wird derzeit in British Columbia (Vancouver, Canada) durchgeführt. Bei Bestätigung der Wirksamkeit halten wir den Off-Label-Einsatz von LDN bei Patientinnen und Patienten mit Fatigue bei Long/Post-COVID für gerechtfertigt.

Anmerkung:

In der empfohlenen Dosierung von 1 – 4,5 mg steht Naltrexon nicht als Fertigarzneimittel zur Verfügung, sondern wird in der Apotheke in Kapselform oder als Suspension hergestellt ([siehe auch Abschnitt 2.2](#)).

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

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

zur Behandlung von Fatigue bei 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 Long/Post-COVID-assoziierter Fatigue

- 13.5. Patientinnen und Patienten, die nicht behandelt werden sollen
> siehe Fachinformationen für Naltrexon-haltige Arzneimittel unter 4.3 <

- 13.6. Dosierung
1 mg - 4,5 mg/Tag als abendliche Einzeldosis; Die Aufdosierung sollte sehr langsam erfolgen und je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen 3 mg und 4,5 mg erreichen. Ein übliches Schema ist der Beginn mit 1 mg oder 1,5 mg, und Steigerung alle 2 – 4 Wochen um 1 mg – 1,5 mg.

- 13.7. Behandlungsdauer
Die Behandlung soll kontinuierlich erfolgen; die Behandlungsdauer orientiert sich am Therapieerfolg.

- 13.8. Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Zur Feststellung der fehlenden Wirksamkeit soll die Therapie über maximal 3 Monate nach Aufdosierung durchgeführt werden.

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

- 13.10. Weitere Besonderheiten
Hinweise auf Rezeptur:
Für Naltrexonhydrochlorid sind Neue Rezeptur-Formulierungen (NRF) verfügbar (0,5 mg/ml Lösung zum Einnehmen).

14. Bemerkungen / offene Fragen für die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use

15. 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 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_2024-06_1.pdf
- Fagron: Schulz, T. (2024). *Low-Dose Naltrexon: Rezepturen & Einsatzmöglichkeiten*. Retrieved 25.06.2025 from <https://fagron.de/low-dose-naltrexon-rezepturen-einsatzmoglichkeiten/>
- 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>

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

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>

Naik, H., Cooke, E., Boulter, T., Dyer, R., Bone, J. N., Tsai, M., Cristobal, J., McKay, R. J., Song, X., & Nacul, L. (2024). Low-dose naltrexone for post-COVID fatigue syndrome: a study protocol for a double-blind, randomised trial in British Columbia. *BMJ Open*, 14(5), e085272.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-085272>

O'Kelly, B., Vidal, L., McHugh, T., Woo, J., Avramovic, G., & Lambert, J. S. (2022). Safety and efficacy of low dose naltrexone in a long covid cohort; an interventional pre-post study. *Brain Behav Immun Health*, 24, 100485. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100485>

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>

Polo, O., Pesonen, P., & Tuominen, E. (2019). Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 7, 1-11. <https://doi.org/10.1080/21641846.2019.1692770>

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., 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)*.