

VSL#3®-Supplementierung verbessert Fatigue bei Long COVID: Ergebnisse der randomisierten, placebo-kontrollierten DELong#3-Studie

ZUSAMMENFASSUNG (ABSTRACT)

Hintergrund: Long COVID ist häufig durch anhaltende Erschöpfung (Fatigue) und eine beeinträchtigte Lebensqualität gekennzeichnet. Immer mehr Evidenz deutet darauf hin, dass eine Dysbiose des Darmmikrobioms und eine Immunfehlregulation zur Symptompersistenz beitragen. Wir evaluierten die Wirkungen der Probiotika-Formulierung VSL#3® bei Patienten mit Long COVID.

Methoden: In dieser randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (ClinicalTrials.gov-ID: NCT05874089) erhielten Patienten mit Long COVID und klinisch relevanter Fatigue 4 Wochen lang VSL#3® oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der Fatigue, bewertet anhand der Chalder Fatigue Scale (CFS). Sekundäre und explorative Analysen umfassten vom Patienten berichtete Ergebnisse (Patient-Reported Outcomes), Darmmikrobiom-Profilierung, Immunphänotypisierung, Zytokinanalysen und zielgerichtete Metabolomik.

Ergebnisse: 48 Patienten schlossen die Studie ab (Placebo n = 25; VSL#3® n = 23). Die Einnahme von VSL#3® verbesserte die Fatigue im Vergleich zu Placebo signifikant, mit einer größeren Reduktion des CFS-Scores (24,24 % vs. 6,06 %; p = 0,037) und einem höheren Anteil an Respondern (68 % vs. 35,7 %; p = 0,019). Der klinische Nutzen blieb auch nach Absetzen der Behandlung bestehen und war von Verbesserungen in ausgewählten Domänen der Lebensqualität und gastrointestinalen Symptomen begleitet. Die VSL#3®-Supplementierung war mit einer selektiven Anreicherung gesundheitsassoziierter Bakterientaxa verbunden, darunter *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* und *Coprococcus*, zusammen mit einer Modulation von Entzündungs- und Immunpfaden. Explorative Multi-Omics-Analysen identifizierten koordinierte Zusammenhänge zwischen Mikrobiom-Metaboliten, Immunmarkern und klinischen Ergebnissen.

Schlussfolgerung: Die Supplementierung mit VSL#3® verbesserte Fatigue und ausgewählte klinische Ergebnisse bei Patienten mit Long COVID und war mit koordinierten Mikrobiom- und Immunveränderungen verbunden. Diese Ergebnisse unterstützen die weitere Untersuchung mikrobiomgerichteter Interventionen bei Long COVID.

SCHLÜSSELWÖRTER: Fatigue, Darmmikrobiom, Immunfehlregulation, Long COVID, Darm-Hirn-Achse

Einleitung

Long COVID hat sich zu einer der wichtigsten Langzeitfolgen der COVID-19-Pandemie entwickelt, die weltweit Millionen von Individuen betrifft und Jahre nach der akuten SARS-CoV-2-Infektion eine erhebliche klinische und gesellschaftliche Belastung darstellt. Obwohl das Erscheinungsbild sehr heterogen ist, stellt Fatigue konsequent eine der häufigsten und am stärksten beeinträchtigenden Manifestationen dar, die die Lebensqualität, die körperliche Funktionsfähigkeit und die Rückkehr zu normalen Alltagsaktivitäten tiefgreifend einschränkt. Wichtig ist, dass anhaltende Symptome häufig unabhängig von der Schwere der akuten Erkrankung auftreten und noch lange

nach der Viruselimination nachweisbar bleiben können. Trotz der wachsenden Belastung durch Long COVID bleiben die therapeutischen Optionen begrenzt, und es stehen derzeit keine zugelassenen krankheitsmodifizierenden Interventionen zur Verfügung.

In den letzten Jahren hat sich das Verständnis von Long COVID schrittweise von einem unklar definierten postviralen Zustand zu einem biologisch komplexen Syndrom gewandelt, das eine anhaltende Immunaktivierung, metabolische Dysfunktion und multisystemische Veränderungen umfasst. Jüngste Multi-Omics-Analysen haben dieses Konzept weiter gestärkt und anhaltende Entzündungs-, Stoffwechsel- und Immunsignaturen identifiziert, die unabhängig von der akuten Erkrankungsschwere mit Long-COVID-Genesungsverläufen assoziiert sind. In ähnlicher Weise wird das Darmmikrobiom zunehmend als potenzieller Einflussfaktor auf die Pathophysiologie von Long COVID angesprochen. Mehrere Studien haben über anhaltende Veränderungen der Zusammensetzung und Funktion des Darmmikrobioms nach einer SARS-CoV-2-Infektion berichtet, einschließlich eines Mangelzustands an gesundheitsassoziierten Kommensalen, einer verringerten Repräsentanz von Kurzketten-Fettsäureproduzierenden Bakterien (SCFA) und einer Anreicherung entzündlicher mikrobieller Signaturen, die mit dem Anhalten der Symptome verbunden sind.

Darmmikrobiom-Veränderungen wurden auch mit systemischen Entzündungen, der Schwere der Fatigue, Schlafstörungen, neurokognitiven Symptomen und einer verringerten Lebensqualität in Verbindung gebracht. Dies stützt die Hypothese, dass koordinierte Wechselwirkungen zwischen Mikrobiom, Immunsystem und Stoffwechsel zu den Manifestationen von Long COVID über den Magen-Darm-Trakt hinaus beitragen können. Dieser Rahmen ist besonders relevant angesichts der wachsenden Überschneidung zwischen Long COVID und anderen postinfektiösen chronischen Erkrankungen, insbesondere der Myalgischen Enzephalomyelitis / dem Chronischen Fatigue-Syndrom (ME/CFS), die anhaltende Fatigue, Post-Exertional Malaise (PEM), neurokognitive Dysfunktionen, Immunfehlregulationen und einen veränderten Energiestoffwechsel als gemeinsame biologische und klinische Merkmale teilen.

In diesem Kontext hat die Mikrobiom-Darm-Hirn-Achse als potenzielle mechanistische Schnittstelle zwischen mikrobieller Dysbiose, Immunsignalen, Stoffwechsel und neurologischen Symptomen zunehmende Aufmerksamkeit erlangt. Mikrobiomgerichtete therapeutische Ansätze, einschließlich Probiotika, Symbiotika und fäkalem Mikrobiomtransfer (FMT), entstehen daher als vielverstrickende unterstützende Strategien für das Long-COVID-Management. Unter den derzeit verfügbaren Probiotika-Formulierungen wurde VSL#3® aufgrund seiner hohen Bakterienkonzentration und seiner gut charakterisierten Mehrstamm-Zusammensetzung ausgewählt (darunter mehrere *Lactobacillus*-, *Bifidobacterium*- und *Streptococcus*-Arten mit dokumentierten Auswirkungen auf die Darmbarrierefunktion, Immunregulation und Mikrobiom-Homöostase). Insbesondere wurde berichtet, dass mehrere dieser Bakteriengattungen bei Patienten mit COVID-19 und Long COVID reduziert sind.

Basierend auf der wachsenden Evidenz führten wir eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie durch, um zu untersuchen, ob eine VSL#3®-Supplementierung Fatigue und andere mit Long COVID verbundene Symptome verbessern kann. Parallel dazu führten wir eine integrierte Analyse der Darmmikrobiom-Zusammensetzung, immunrelevanter Parameter und mikrobiomassoziiierter Metaboliten durch.

Materialien und Methoden

Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie (NCT05874089) zur Bewertung der Wirksamkeit von VSL#3® bei der Reduzierung von Fatigue sowie der Verbesserung des Wohlbefindens, der Mikrobiomzusammensetzung und des Immunstatus. Die Patienten wurden zwischen November 2022 und November 2023 fortlaufend aus der Long-COVID-Ambulanz der IRCCS Fondazione

Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico in Mailand, Italien, rekrutiert. Einschlusskriterium war eine dokumentierte SARS-CoV-2-Infektion sowie seit mindestens 3 Monaten anhaltende Symptome. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 nach Geschlecht stratifiziert randomisiert und erhielten 4 Wochen lang VSL#3® oder Placebo in identisch aussehenden und schmeckenden Beuteln.

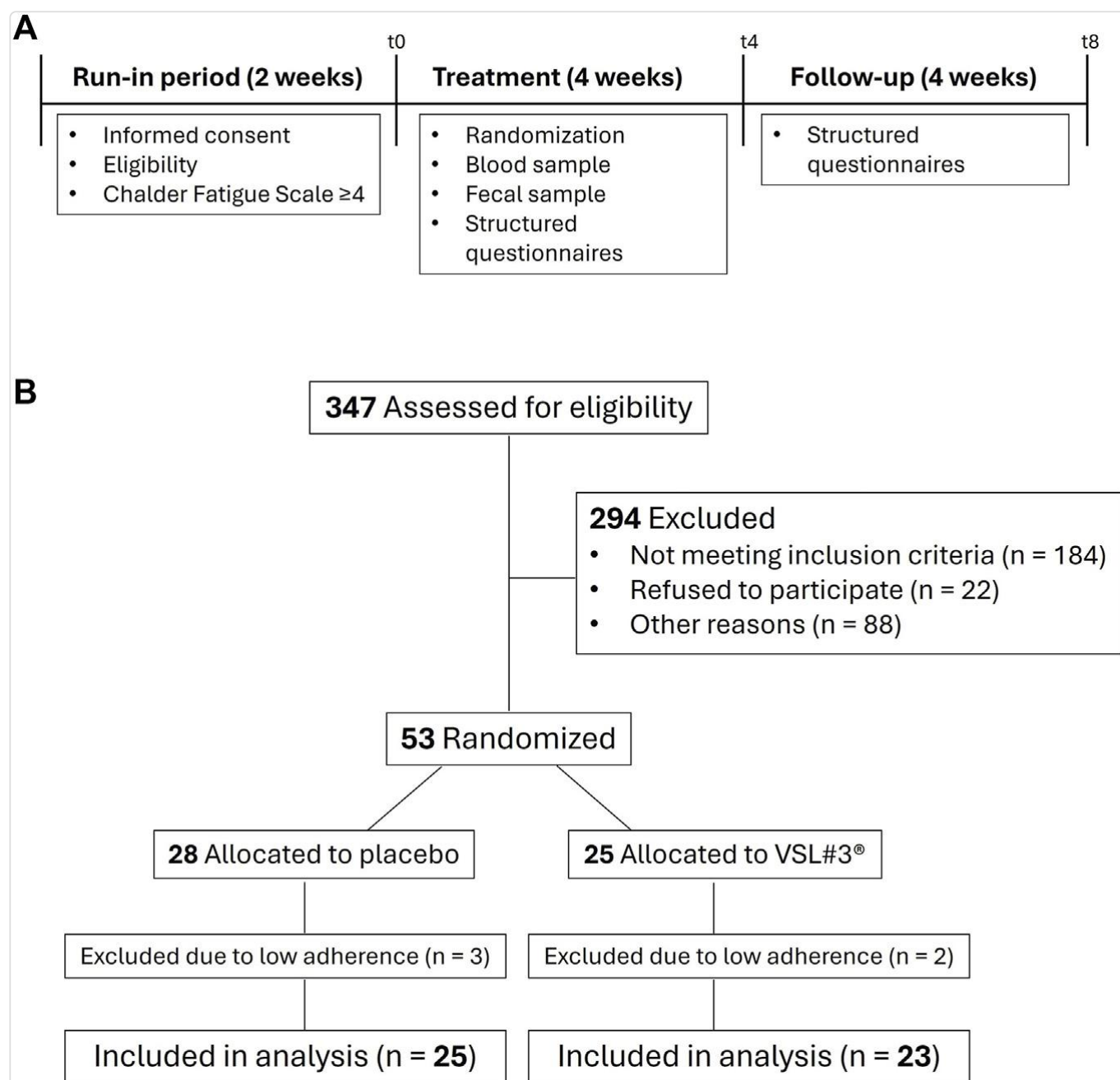


ABBILDUNG 1: Studiendesign und Teilnehmerfluss. **(A)** Schematische Darstellung des Studiendesigns inklusive Run-in-Phase (2 Wochen), Behandlungsphase (4 Wochen) und Follow-up (4 Wochen) mit Zeitpunkten der Probenentnahme und klinischen Bewertungen. **(B)** Flussdiagramm der Rekrutierung, Randomisierung und Analyse.

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien: Erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren mit nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektion, einem Chalder Fatigue Scale (CFS) Score $\geq 4/11$ im dichotomen Bewertungssystem und seit mindestens

3 Monaten bestehenden Long-COVID-Symptomen (Fatigue, Schlafstörungen, Kognitionsstörungen/Brain Fog, Muskelschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden etc.).

Ausschlusskriterien: Einnahme von Antibiotika, Probiotika, Immunsuppressiva, Opioiden oder Antidepressiva innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss; schwere Herz-, Lungen-, Endokrin- oder Stoffwechselerkrankungen; vorbestehende Diagnosen von Fibromyalgie, ME/CFS, Reizdarmsyndrom oder neurologischen/psychiatrischen Erkrankungen vor der SARS-CoV-2-Infektion; Schwangerschaft oder Stillzeit.

Präparat und Ablauf

VSL#3® (Actial Farmaceutica) ist ein Konsortium aus acht lebenden gefriergetrockneten Milchsäurebakterien und Bifidobakterien (*Streptococcus thermophilus* BT01, *Bifidobacterium breve* BB02, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL03, *B. animalis subsp. lactis* BI04, *Lactobacillus acidophilus* BA05, *Lactobacillus plantarum* BP06, *Lactobacillus paracasei* BP07 und *Lactobacillus helveticus* BD08) in hoher Konzentration (450 Milliarden KBE pro Beutel). Die Teilnehmer nahmen 28 Tage lang täglich 2 Beutel ein. Probenentnahmen (Stuhl und Blut) sowie Fragebögen wurden zum Ausgangszeitpunkt (t0), nach 4 Wochen (t4) und nach 8 Wochen (t8, Follow-up) durchgeführt.

Ergebnisse

Studienpopulation und Ausgangscharakteristika

Von 347 gesiebten Personen erfüllten 53 Patienten die Kriterien und wurden randomisiert (28 Placebo, 25 VSL#3®). Aufgrund unzureichender Adhärenz schieden 5 Teilnehmer aus, sodass 48 Patienten die Studie abschlossen (25 Placebo, 23 VSL#3®) (Abbildung 1). Die demografischen und klinischen Merkmale waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 1). Das mediane Alter lag bei 54 Jahren (50 % weiblich). Die mediane Dauer der Long-COVID-Symptome betrug 30 Monate. Zu den häufigsten Symptomen gehörten Brain Fog (95,8 %), Konzentrationsstörungen (91,7 %), Gedächtnisverlust (72,9 %), Muskelschmerzen (68,8 %) und Magen-Darm-Beschwerden (52,1 %).

Klinischer Parameter	Gesamt (n=48)	Placebo (n=25)	VSL#3® (n=23)	p-Wert
Männlich / Weiblich, n (%)	24 / 24 (50%)	13 / 12 (52%)	11 / 12 (47,8%)	>0,99
Alter bei Einschluss, Jahre, Median (IQR)	54 (48; 60)	55 (48; 62)	53 (47; 59)	0,352
Body-Mass-Index (BMI), Median (IQR)	25 (22; 29)	25 (24; 29)	24 (22; 27)	0,276
Krankenhausaufenthalt akutes COVID-19, n (%)	24 (50%)	13 (52%)	11 (47,8%)	>0,99
Dauer der Long-COVID-Symptome, Monate Median	30 (21,25; 34)	28 (17; 34)	34 (27; 35)	0,074
Long-COVID-Symptome:				
Brain Fog (Kognitionsstörung), n (%)	46 (95,8%)	24 (96%)	22 (95,6%)	>0,99
Konzentrationschwäche, n (%)	44 (91,7%)	22 (88%)	22 (95,7%)	0,663
Gedächtnisverlust, n (%)	35 (72,9%)	17 (68%)	18 (78,3%)	0,635
Muskelschmerzen (Myalgien), n (%)	33 (68,8%)	17 (68%)	16 (69,6%)	>0,99
Gelenkschmerzen, n (%)	33 (68,8%)	16 (64%)	17 (73,9%)	0,668
Gastrointestinale Symptome, n (%)	25 (52,1%)	14 (56%)	11 (47,8%)	0,782
Atemnot (Dyspnoe), n (%)	24 (50%)	11 (44%)	13 (56,5%)	0,563
Schwindel, n (%)	18 (37,5%)	10 (40%)	8 (34,8%)	0,941

VSL#3® verbessert Fatigue und Patient-Reported Outcomes

Beim primären Endpunkt wurde eine signifikante Reduktion der Fatigue (Chalder Fatigue Scale) in der VSL#3®-Gruppe im Vergleich zu Placebo von t0 bis t4 festgestellt (Abbildungen 2A,B). Die Verringerung des CFS-Scores war unter VSL#3® deutlich höher (24,24 % vs. 6,06 %; $p = 0,037$). Diese Verbesserung blieb auch zum Follow-up-Zeitpunkt (t8) erhalten. Zudem lag die Responder-Rate in der VSL#3®-Gruppe signifikant höher (68 % vs. 35,7 %; $p = 0,019$) (Abbildung 2C). Auch die Lebensqualität (SF-36) und spezifische gastrointestinale Symptome verbesserten sich in der VSL#3®-Gruppe (Abbildungen 2D,E).

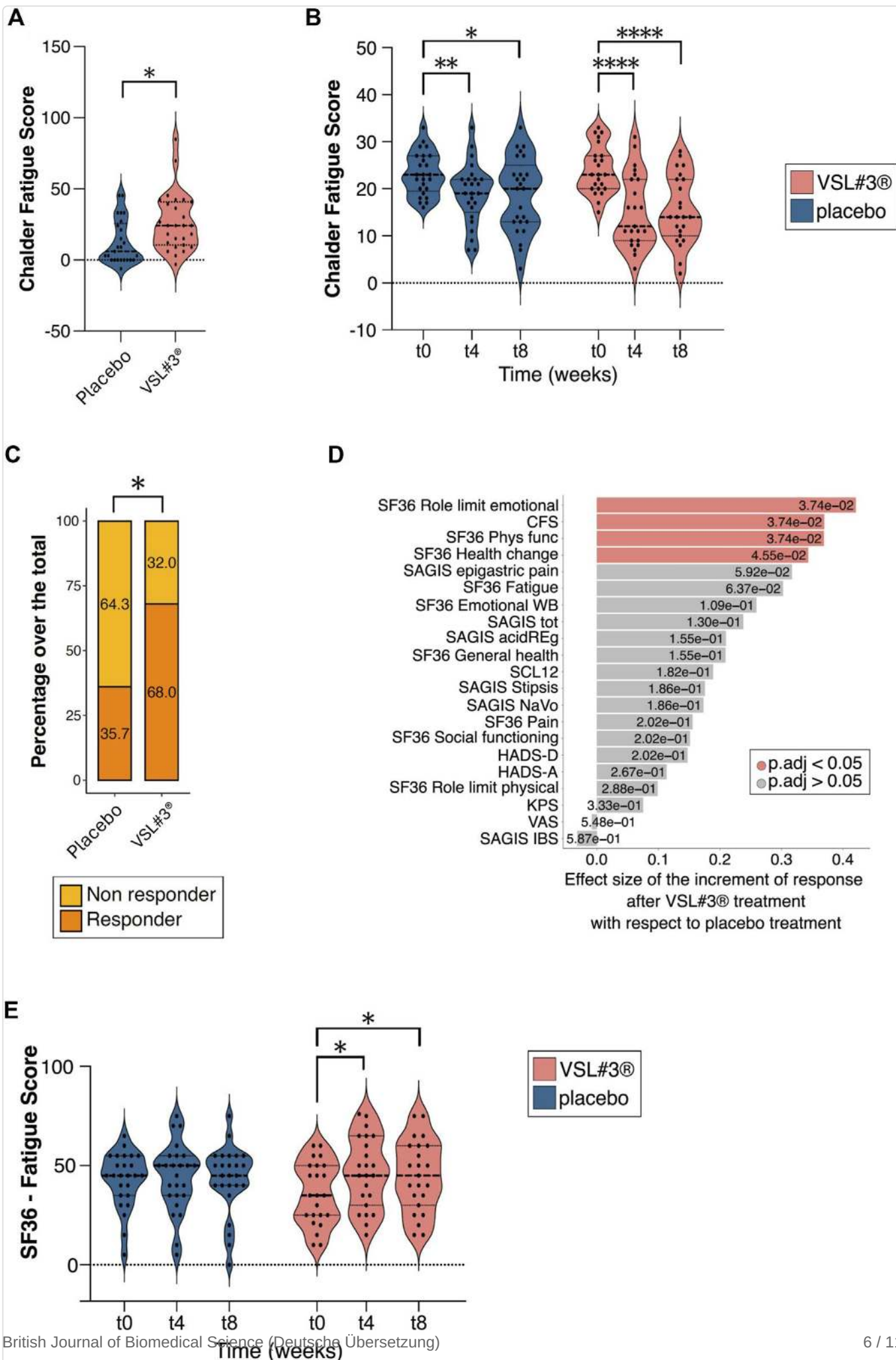


ABBILDUNG 2: Auswirkungen der VSL#3®-Supplementierung auf Fatigue und patientenberichtete Ergebnisse bei Long-COVID-Patienten. **(A)** Veränderung des Chalder Fatigue Scale (CFS) Scores. **(B)** CFS-Scores im Zeitverlauf (Placebo blau, VSL#3® rot). **(C)** Prozentsatz der Responder. **(D)** Effektstärke der Veränderungen klinischer Parameter. **(E)** SF-36 Fatigue-Score im Zeitverlauf (*p < 0,05; **p < 0,01; ****p < 0,0001).

Veränderungen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms

Während die globale Alpha- und Beta-Diversität unverändert blieb (Abbildungen 3A,B), zeigte die Analyse differentieller Häufigkeiten eine gezielte Anreicherung spezifischer Taxa in der VSL#3®-Gruppe bei t4, darunter *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* und *Barnesiella* (Abbildungen 3C,D). Klinische Responder zeigten innerhalb der VSL#3®-Gruppe deutliche Mikrobiomsignaturen mit einer Anreicherung von *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Phascolarctobacterium* und *Akkermansia* (Abbildung 3E).

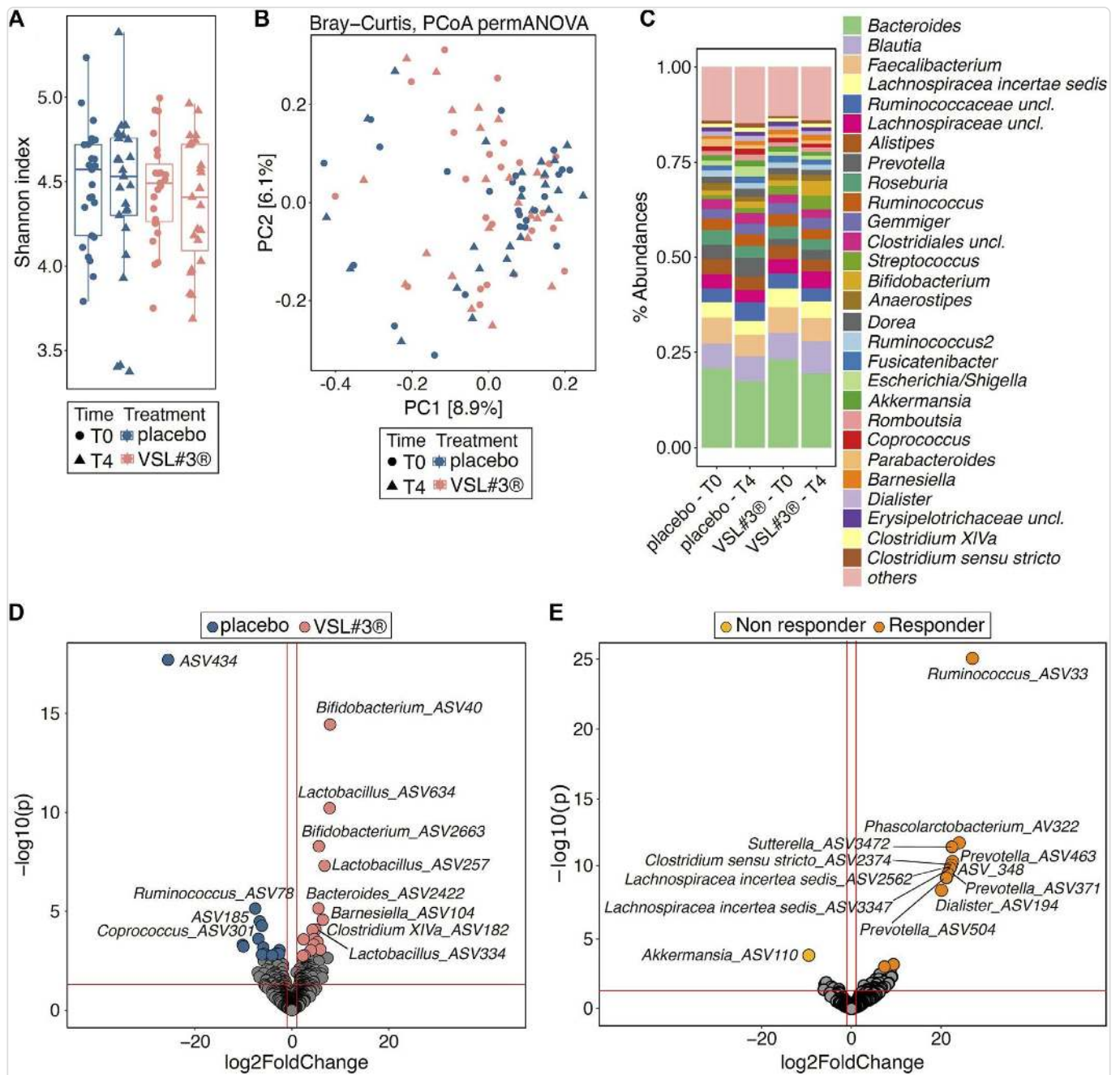


ABBILDUNG 3: VSL#3®-Supplementierung und Mikrobiomveränderungen. (A, B) Alpha- und Beta-Diversität bei Placebo und VSL#3®. (C) Relative Häufigkeit von Bakterientaxa. (D, E) Differentiell angereicherte Taxa bei t4 zwischen Placebo und VSL#3® (D) sowie zwischen Respondern und Nicht-Respondern (E).

Modulation von Immunparametern

Die Messung von Serum-Zytokinen zeigte innerhalb der VSL#3®-Gruppe signifikante Reduktionen der entzündlichen Marker IL-1 α , IL-6, IL-7, IFN- α und G-CSF nach 4 Wochen (Abbildungen 4A–C). Zudem kam es zu einer Umstrukturierung der Immunzellpopulationen mit einer Zunahme von CD8 $^{+}$ T-Zellen und CD68 $^{+}$ Makrophagen sowie einer Abnahme von CD66b $^{+}$ Granulozyten (Abbildung 4D). Korrelationsanalysen zeigten spezifische Interaktionsmuster zwischen angereicherten Bakterien und Immunmarkern (Abbildungen 4E,F).

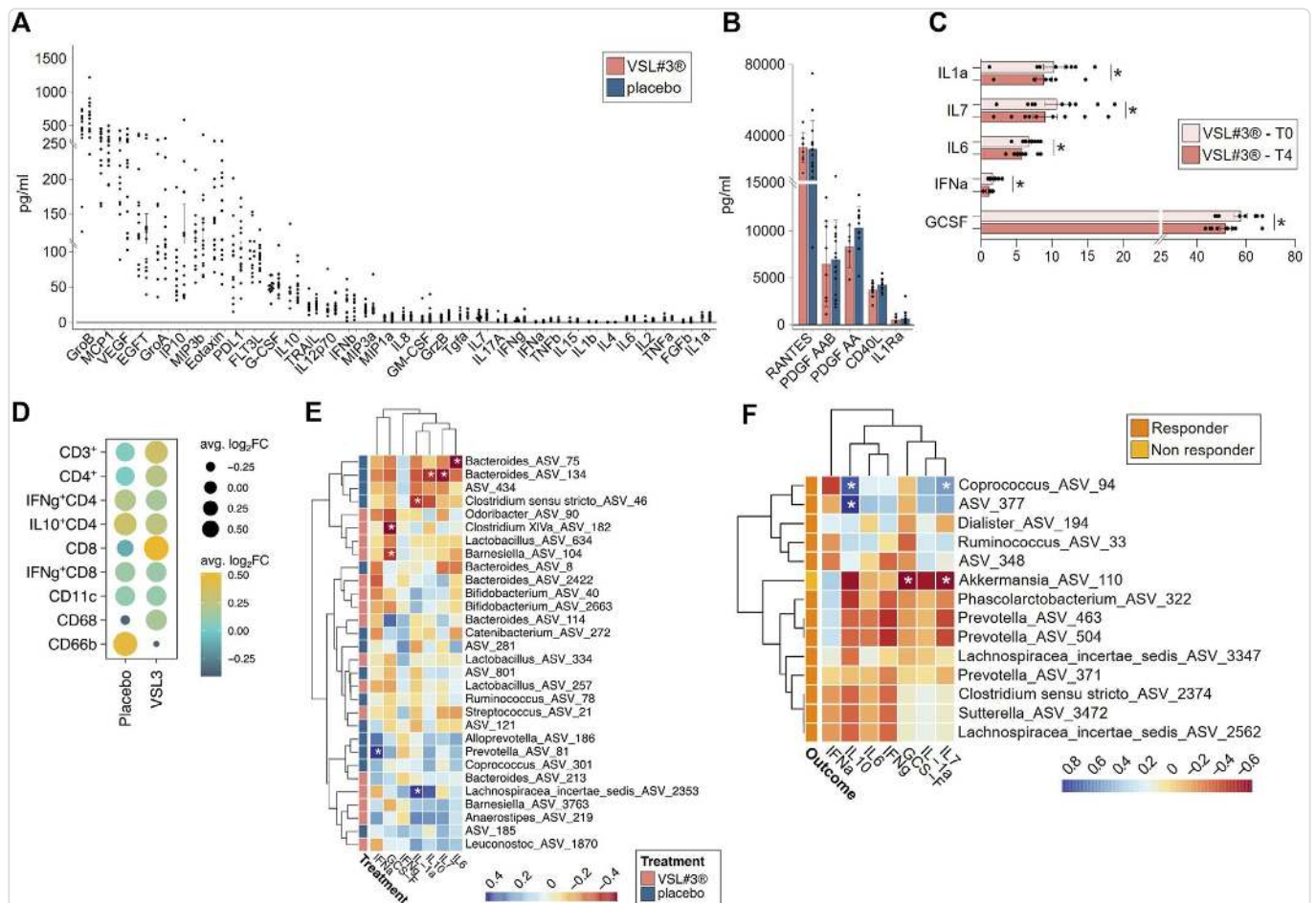


ABBILDUNG 4: Modulation von Immunparametern und Mikrobiom-Immun-Interaktionsmustern. (A–C) Zytokin- und Chemokinkonzentrationen im Serum. (D) Häufigkeiten von Immunzellpopulationen. (E, F) Spearman-Korrelationen zwischen mikrobiellen Taxa und Immunparametern.

Mikrobiom-Metaboliten und klinisches Ansprechen

Die Analyse fäkaler Kurzketten-Fettsäuren (SCFAs) und Neuromodulatoren (Dopamin, Serotonin) zeigte hohe individuelle Schwankungen ohne globale Gruppenunterschiede (Abbildungen 5A–C). Bei Respondern wurden jedoch positive Korrelationen zwischen Isovaleriansäure und *Coprococcus* sowie zwischen Valeriansäure und *Ruminococcus* identifiziert (Abbildung 5D). Integrierte Multi-Omics-Analysen zeigten koordinierte Muster zwischen Metaboliten, Zytokinen und klinischen Fragebogen-Scores (Abbildung 5E).

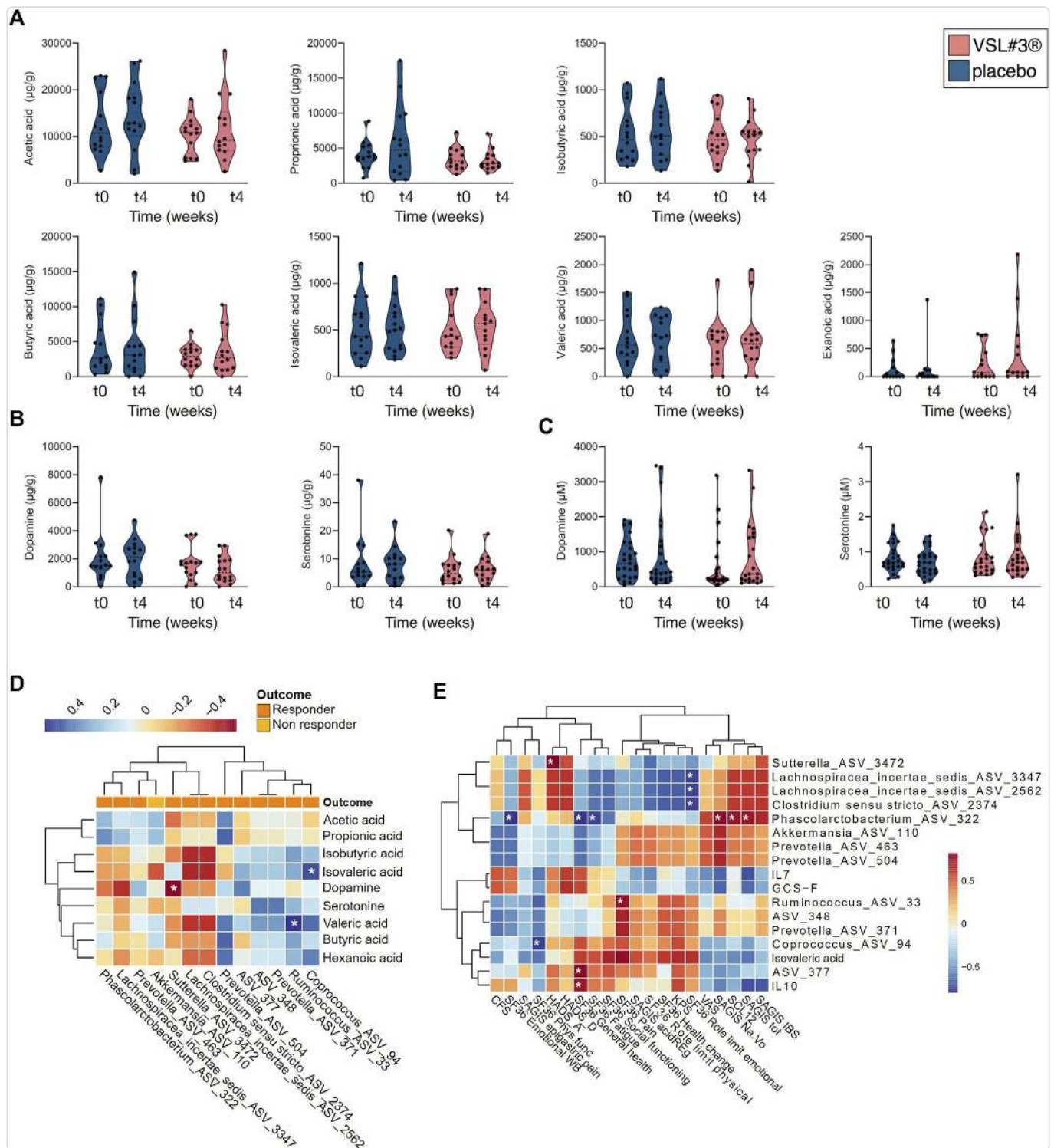


ABBILDUNG 5: Mikrobiom-Metaboliten und klinische Response. **(A–C)** Fäkale und Serum-Konzentrationen von SCFAs und Neuromodulatoren. **(D, E)** Korrelations-Heatmaps zwischen Metaboliten, Taxa, Zytokinen und klinischen Endpunkten.

Diskussion

Fatigue bleibt eine der häufigsten und am stärksten beeinträchtigenden Manifestationen von Long COVID. Fünf Jahre nach Beginn der Pandemie stellt Long COVID nach wie vor eine große klinische Herausforderung dar, ohne dass zugelassene krankheitsmodifizierende Therapien verfügbar sind. In dieser randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie reduzierte die Supplementierung mit VSL#3® die Fatigue signifikant und führte zu

einer höheren Responder-Rate im Vergleich zu Placebo. Bemerkenswerterweise hielt dieser Nutzen bis zu 4 Wochen nach Absetzen der Einnahme an, was auf einen nachhaltigen Effekt hinweist.

Die biologischen Mechanismen von Long COVID umfassen anhaltende Immunaktivierung, chronische Entzündungen und Darmdysbiose. Unsere Ergebnisse zeigen, dass VSL#3® zu einer gezielten Anreicherung gesundheitsfördernder Bakteriengattungen (wie *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* und *Coprococcus*) führt und mit einer Dämpfung entzündungsfördernder Zytokine einhergeht. Die Aufrechterhaltung des klinischen Nutzens über die Behandlungsphase hinaus deutet darauf hin, dass die Wirkung über das bloße Vorhandensein der zugeführten Probiotikastämme hinausgeht und funktionelle Anpassungen des Darm-Ökosystems anstößt.

Einschränkungen der Studie umfassen die relativ kleine Kohortengröße, die begrenzte Follow-up-Dauer und das Fehlen einer Stratifizierung nach Impfstatus. Dennoch liefern die Ergebnisse starke Evidenz dafür, dass mikrobiomgerichtete Interventionen einen wirksamen therapeutischen Baustein im Management von Long COVID darstellen können.

Zusammenfassende Übersicht

Was bereits bekannt war:

- Long COVID ist häufig mit anhaltender Fatigue und verringerter Lebensqualität verbunden.
- Darmmikrobiom-Dysbiose und Immunfehlregulation spielen eine Rolle bei der Symptompersistenz.
- Kontrollierte klinische Evidenz für Probiotika bei Long COVID war bislang knapp.

Was diese Arbeit hinzufügt:

- VSL#3® verbesserte Fatigue im Vergleich zu Placebo bei Long-COVID-Patienten signifikant.
- Der klinische Nutzen hielt auch nach dem Absetzen der Behandlung an.
- Integrierte Multi-Omics verknüpften Mikrobiom-Metaboliten und Immunmarker mit dem klinischen Ansprechen.