

1 Zusammenfassung

1.1 Synopsis English

Study title	Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical study to evaluate the clinical performance and safety of Luvos® Healing Earth in patients with histamine-mediated, recurrent digestive symptoms
Short title	Luvos Healing Earth (LHE) in Histamine-Intolerance Syndrome (LUVHIT)
Study objectives	<p>Primary Study objective is the clinically significant reduction (>30%) of clinical symptoms under 6-week treatment with LHE vs. Placebo as determined by a 10-item symptom scale.</p> <p>Secondary study objectives are the reduction of clinical symptoms as determined by different clinical scores (Erlangen, Moldering), overall assessment by physician and patient (Likert-scale), lowering histamine levels in stool before vs. after treatment period. Reduction of urine methylhistamine excretion and/or plasma histamine concentrations after treatment</p>
Test product	Luvos® Heilerde imutox (LHE) Granules and Placebo Granules
Indication	Patients with GI symptoms and known histamine pathophysiology in the gastrointestinal tract, resulting in irritable stomach or bowel symptoms (IBS) e.g. patients with histamine intolerance-syndrome (HIS), gastrointestinal food allergy and/or local or systemic mast cell activation syndrome (MCAS)
Coordinating Investigator	Prof. Dr. med. Martin Raithel, Malteser Waldkrankenhaus Erlangen
Diagnosis and main criteria for inclusion	Female and Male aged > 18 years, with recurrent upper or lower GI symptoms and known histamine pathophysiology in the gastrointestinal tract
Study design	<ul style="list-style-type: none"> • Recurrent digestive complaints for which, based on previous full GI-diagnostics no other cause could be identified, and • Symptomatic and/or diagnostic findings supporting a histamine-mediated pathophysiology, • Having given informed consent • Age ≥ 18 years
Methodology	<p>Patients receive after the first examination, with clinical score, blood, urine and fecal tests, for 6 weeks either</p> <ul style="list-style-type: none"> • Group 1 LUVHISTPLA: 0g of LHE per day: placebo-granules of microcrystalline cellulose with seasand and coloring 3 x 1 sachet pd

	<ul style="list-style-type: none"> Group 2 LUVHISTGRA: 19,5 g LHE pd: Sachet of granules 3 x 1 pd (3 x 6,5g pd LHE imutox)
Planned study dates	May 2021-June 2022
Planned number of study centers	Up to 5 study centers
Planned number of countries	1 (Germany)
Number of patients	Total of 114 patients (57 patient each arm), 102 patients evaluable
Primary variable	Evaluation of efficacy of Luvos Heilerde vs. placebo in clinical symptoms as determined by 10-Item Symptom Score for GI-mediated allergies
Plan for statistical analysis	Groups will be analyzed statistically regarding the effectiveness of LHE at treating clinical symptoms, reduction in histamine levels and further secondary endpoints: The primary endpoint will be analyzed by covariate analysis with fixed effect. The 90 and 95% confidence intervals for the mean difference between groups will be calculated. Analysis of secondary endpoints will be done descriptively.

1.2 Zusammenfassung Deutsch

Studientitel	Prospektive, randomisierte, doppelt-blinde, placebo-kontrollierte multizentrische klinische Prüfung zur Feststellung der klinischen Leistung und Sicherheit von Luvo PROTOKOLL: 2020-02 LUVHIT, Version : 1.0. as of 20.03.21s® Heilerde zur Einnahme bei Patienten mit Histamin-vermittelten, rezidivierenden Verdauungsbeschwerden
Studienkurztitel	Luvos® Heilerde bei Patienten mit Histamin-vermittelten, rezidivierenden Verdauungsbeschwerden (LUVHIT)
Studienziele	<p>Primäres Studienziel ist die klinisch relevante Reduktion (>30%) der klinischen Symptome der Patienten unter 6-wöchiger Behandlung mit LHE vs. der Placebogruppe, gemessen mittels eines 10-Item Symptomscores.</p> <p>Sekundäre Studienziele sind die Reduktion der klinischen Symptome des Patienten gemessen an verschiedenen Scores (Erlangen, Moldering), Gesamtbeurteilung durch Arzt und Patient (Likert-Skala), die Senkung des Histamins im Stuhl im intraindividuellen Vergleich vor und nach Behandlung, die Reduktion der Methylhistamin Ausscheidung in Urin und der Plasmakonzentration von Histamin nach der Behandlung.</p>
Testprodukt	LHE imutox Granulat und Placebo-Granulat
Indikation	Patienten mit gesichertem Histaminintoleranz-Syndrom (HIS), gastrointestinal vermittelter Allergie und/oder lokalem bzw. systemischen Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS)
Wissenschaftliche Leitung	Prof. Dr. med. Martin Raithe, Malteser Waldkrankenhaus Erlangen
Haupteinschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierenden Verdauungsbeschwerden, bei denen durch die bisherige, vollständige gastroenterologische Diagnostik kein weiteres Krankheitsbild entdeckt werden konnte, und • Symptomatischer und/oder differentialdiagnostischer Befund einer Histamin-vermittelten Pathophysiologie • Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung • Alter ≥ 18 Jahre
Studiendesign	Prospektive, randomisierte placebo- kontrollierte, doppelblinde klinische Prüfung
Methodik	<p>Patienten erhalten nach der Erstuntersuchung, dem Blut-, Urin-, Stuhlttest und dem Einschluss in die Studie für 6 Wochen entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 LUVHISTPLA: 0g LHE pro Tag in Form eines Placebo-Granulats aus mikrokristalliner Cellulose mit Farbstoff • Group 2 LUVHISTGRA: 19,5 g LHE pro Tag: • Beutel mit Granulat 3 x 1 pro Tag LHE mikrofein (3 x 6,5g)
Geplante Studieneck-Zeitdaten	Mai 2021 – Juni 2022
Anzahl der Studienzentren	Bis zu 5 Zentren
Anzahl der teilnehmenden Länder	1 (Deutschland)
Patientenzahl	Gesamt 114 Patienten (57 je Arm); auswertbar gesamt 102.
Primärer Endpunkt	Änderung des 10-Item-Symptom-Summenscore (HIT-ISS10) nach 6 Wochen Therapie
Statistische Auswertung	Vergleich der Gruppen bezüglich der Wirksamkeit von LHE in der Behandlung von Histamin- oder Mastzell-abhängigen Symptomen:

	Auswertung des primären Endpunktes mittels Kovarianzanalyse mit fixen Effekten. Für die mittlere Behandlungsdifferenz (LHE minus Placebo) werden 90% und 95% Konfidenzintervalle berechnet. Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgt deskriptiv.
--	--

2 Flussdiagramm (Study Flow Chart)

	Screening Visite	Aufnahme, Visite 1, Tag 1 [§]	Visite 1 (Tag 2)	Visite 2 ^c	Visite 3 Studienende
Zeitablauf	D – 14 bis -3 Tage	D-1Tage	Randomisierung D 0	3 Wochen nach Behandlungsbeginn D 21 (± 3 Tage)	6 Wochen nach Behandlungsbeginn D 42 (± 3 Tage)
Einverständniserklärung	x				
Randomisierung		x			
Demographie (Alter, Geschlecht)	x				
Anamnese	x				
Körperliche Untersuchung / Vitalparameter ^a	x		X		X
Vollkost-Dokumentation durch Patient (für Sammeltag 1 und 2 sowie Sammeltag 3 und 4)		X Sammel-tag 1	X Sammeltag 2 Therapiebeginn ab 09.00Uhr		2 X Sammeltag 3 & 4 Therapieende nach 09.00Uhr
Blutuntersuchung Biomarker ^b	x				x
Blutuntersuchung Plasmahistamin (einfach/doppelt)	2 x	X	X		2 x
Stuhluntersuchung Histamin (einfach/doppelt)	2 x	X	X		2 x
Urinuntersuchung Histamin (einfach/doppelt)	2 x	X	X		2 x
Beschwerdescores ^d	x	X		X	X
Zusammenfassende Patientenbewertung (Likert Skala)				X	X
SF12	X	X	X	X	X
Kontrolle Sacchets				X	X
Telefongespräch – Kontrolle, Compliance				X	
Erfassung Nebenwirkungen ^e		< X -----	-----	-----	----->X

§ Visite 1: Vollkost und Sammelurin am Tag vor Visite 1 (D-2) sowie am Visitentag (D-1) jeweils bis zum nächsten Morgen (D-1, D0), sowie zu Visite 3: Tag 41 (Vollkost, durch Patienten vor Visite am nächsten Tag), Tag 42 (Visitentermin, mit Vollkost, Sammelurin Sammeltag 1) und Tag 43 (Sammeltag 2).

^a Körperliche Untersuchung inkl. Größe, Gewicht, die Vitalparameter Blutdruck, Puls, Temperatur. Zu Visite 1 nur Erhebung Vitalparameter

^b Blutuntersuchung, Bio- bzw Entzündungsmarker einfach: Differential-Blutbild, IgE, CRP, Eosinophiles Kationisches Protein (ECP), Ferritin, Diaminoxidase (DAO).

^c Die Visite 2 (nach 21 Tagen) kann auch telefonisch / per Videokonferenz durchgeführt werden.

^d Beschwerdescores: 10-Item Beschwerdescore, sowie Erhebung Erlanger Fragebogen. Der Erlanger Fragebogen zu Visite 2 ist optional.

^e Im Falle von unerwünschten Ereignissen sollte sich der Patient beim Prüfzentrum melden. Es erfolgt in Abwägung durch den Prüfer eine Untersuchung, oder alternativ ein Telefonat sowie die Erfassung der Nebenwirkungen in der Dokumentation (eCRF). An Visite 2 und 3 erfolgt jeweils die aktive Abfrage nach Nebenwirkungen im vergangenen Zeitraum durch den Prüfer.

2.1.1 Einschlusskriterien

Patienten mit folgenden Krankheitsbildern und Voraussetzungen können an der Studie teilnehmen:

1. Rezidivierenden Verdauungsbeschwerden, bei denen durch die bisherige, vollständige gastroenterologische Diagnostik kein weiteres Krankheitsbild entdeckt werden konnte, und
2. Symptomatischer und/oder differentialdiagnostischer Befund einer Histamin-vermittelten Pathophysiologie basierend auf mindestens einer der folgenden Bedingungen:
 - a. gleichzeitig entsprechenden Sensibilisierungen auf Lebensmittel (Hautteste, RAST-Teste, Provokation) aufweisen und darauf klinisch reagieren, so dass die Kriterien einer manifesten Nahrungsmittelallergie, entsprechend (Typ I – IV Allergien; Gastrointestinale Allergie Grad I-III; ohne Anaphylaxie = Grad IV) vorliegen und/oder
 - b. eine klinische Histamin-bezogene Symptomatik mit typischen Symptomen aufweisen, die mit einem vorausgehenden Labortest die verstärkte Produktion von Histamin und/oder anderen Mastzellmediatoren aufweisen bzw. eine erniedrigte Diaminoxidase-Konzentration im Blut aufweisen (HIS), oder
 - c. durch eine erhöhte Anzahl an Mastzellen im Gastrointestinaltrakt und einer verstärkten Produktion von Mastzellmediatoren im Blut oder Urin gekennzeichnet sind.
3. Bereitschaft der Patienten sowie Angemessenheitsbeurteilung durch den Prüfer, während der Therapiephase die konventionelle antiallergische Medikation mit z.B. Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren, Leukotrienrezeptorantagonisten, Probiotika etc. beizubehalten, sofern diese Therapie über den gesamten Zeitraum der Prüfung konstant gehalten werden kann.¹
4. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung
5. Alter \geq 18 Jahre
6. Für Frauen im gebärfähigen Alter die Bereitschaft zur Anwendung einer verlässlichen Verhütungsmethode, sowie der Verzicht auf eine Schwangerschaft für die gesamte Dauer der Prüfung.

Mit Erfüllung von Einschlusskriterium 1 sowie mindestens einem der oben aufgeführten Kriterien 2a-c ist sichergestellt, dass ein oben definiertes Histamin-vermitteltes Krankheitsbild behandelt wird. Aufgrund der Kombination aus 1 (Symptome) und den definierten Krankheitskonstellationen können die Patienten den Gruppen Gastrointestinal vermittelte Allergie (NMA), Histaminintoleranz-Syndrom (HIS) oder Mastzellaktivierungs-Syndrom (MCAS) zugeordnet werden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

1. Patienten mit schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxie, gastrointestinal vermittelte Allergien Grad IV).
2. Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva, Biologika (z.B. monoklonale Antikörper und vergleichbare rekombinante Arzneimittel), Chemotherapeutika
3. Patienten mit Kurz-Darmsyndrom, Colonrektion oder intestinalen Stomata
4. Therapie mit Antibiotika innerhalb von 4 Wochen vor Einschluss in die Prüfung, oder eine laufende Hyposensibilisierungsbehandlung.
5. Akute bakterielle oder virale Infektionen, die im Ermessen des Prüfers gegen einen Einschluss des Patienten in die klinische Prüfung sprechen
6. Andere akute oder chronische Erkrankungen des Patienten, die im Ermessen des Prüfers gegen einen Einschluss des Patienten in die klinische Prüfung sprechen

¹ Entsprechend sollten Patienten selbstständig keine Veränderung der Dosis während der Therapiephase vornehmen, sondern diese, sofern notwendig, mit dem Prüfarzt gemeinsam besprechen.

7. Bekannte allergische Reaktionen auf Heilerde oder andere Lößzubereitungen
8. Unfähigkeit das Studienprotokoll zu verstehen
9. Gleichzeitige Teilnahme in einer anderen klinischen Studie, oder Teilnahme an einer Studien innerhalb der letzten 3 Monate
10. Bereits stattgefundene Teilnahme in dieser Studie
11. Personen, die sich in behördlicher Unterbringung befinden
12. Personen, die sich in einer persönlichen oder finanziellen Abhängigkeit zum Sponsor oder eines Studienzentrums befinden
- 13. Schwangerschaft**