

# Ultrakleine Phospholipid-Nanopartikel bei der Behandlung von kombinierter Hyperlipidämie: eine randomisierte placebokontrollierte klinische Studie

Archkov, Alexander <sup>1</sup>; Kukharchuk, Valery <sup>2</sup>; Lisitsa, Andrey <sup>1</sup>; Ponomarenko, Elena <sup>1</sup>; Romashova, Yulia <sup>1</sup>; Pleshakova, Tatiana <sup>1</sup>; Yarovaya, Elena <sup>3</sup>; Kutsenko, Vladimir <sup>3</sup>; Guseva, Maria <sup>1</sup>; Beregovykh, Valery <sup>1</sup>; Ipatova, Olga <sup>1</sup>; Zubareva, Marina <sup>2</sup>; Tikhonova, Elena <sup>1</sup>; Ivanov, Sergei <sup>1</sup>; Bedretdinov, Farid <sup>1</sup>; und Markin, Sergey <sup>1,\*</sup>

*Research in Pharmaceutical Sciences*, Dezember 2024; [19\(6\): 656-668](#).

DOI: 10.4103/RPS.RPS-274-23

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia. <sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russia. <sup>3</sup>Department of Probability Theory, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

## Abstract

### Hintergrund und Zweck:

Kombinierte Hyperlipidämie ist mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse verbunden. Diese klinische Studie untersuchte Phospholipovit (essentielle Phospholipide, Institut für biomedizinische Chemie, Moskau, Russland) mit ultrakleinen Phospholipid-Nanopartikeln (Mizellen) mit dem Ziel, mittels mit diesen Phospholipiden angereichertem HDL eine Senkung von Nicht-HDL-Cholesterin (non-HDL-C) und Triglycerid-(TG)-Spiegel bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie und moderatem kardiovaskulären Risiko zu erreichen.

### Experimenteller Ansatz:

Bei 100 Patienten wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie durchgeführt. Phospholipovit (500 mg) oder Placebo wurden zweimal pro Tag für 12 Wochen randomisiert oral (500 mg) verabreicht. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung von Nicht-HDL-C von Beginn bis nach 12 Wochen Exposition.

### Befunde/Ergebnisse:

Die Behandlung mit Phospholipovit führte zu einer mittleren Nicht-HDL-C-Reduzierung von 13,2% gegenüber 4,3% im Vergleich zu Placebo. Die absolute Abnahme bei Nicht-HDL-C betrug -23.2 (-48.7 - 7,0) mg/dL im Vergleich zu -7,3 (-17.0 - 12.0) mg/dL, was signifikant war. Das therapeutische Ziel von Nicht-HDL-C mit weniger als 130 mg/dl (3,4 mmol) wurde bei 15 von 39 Patienten (38,5%) in der Phospholipovit-Gruppe erreicht, gegenüber 2 von 41 Patienten (4,9%) in der Placebogruppe mit einem OR von 11,8 (2,4 - 116). Signifikante Abnahmen der TG, des Apolipoproteins B, des Gesamtcholesterins und des VLDL-Cholesterinspiegels wurden ebenfalls beobachtet. Es gab keine Veränderungen bei Leber- und Nierenfunktion, Vitalzeichen oder Elektrokardiographie. Es gab keine ernsthaften Nebenwirkungen.

### Zusammenfassung und Implikationen:

Phospholipovit reduzierte signifikant Nicht-HDL-C, TG und atherogene Lipoproteine bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie und moderatem Herz-Kreislauf-Risiko. Es kann als Zusatztherapie zu Statinen eingesetzt werden.

# EINFÜHRUNG

Die kombinierte Hyperlipidämie (ehemalige Hyperlipidämie Typ IIB oder familiäre kombinierte Hyperlipidämie) umfasst Patienten mit leichter bis moderater Hypertriglyceridämie und erniedrigtem HDL-Cholesterin. Zirkulierende Triglyceride (TG) werden von TG-reichen Lipoproteinen (TGL) getragen, die konsistent mit atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD) <sup>(1)</sup>, wenn man epidemiologischen Studien <sup>(2)</sup>, genomweite Analysen <sup>(3)</sup> und Mendelsche Randomisierungsstudien <sup>(4)</sup> zugrunde legt. Alle TGL-Partikel enthalten das Apolipoprotein B (ApoB)-Molekül, und um alle atherogenen ApoB-haltigen Lipoproteine zu erfassen, wird heutzutage ein Nicht-HDL-Cholesterin (non-HDL-C) weit verbreitet verwendet. Außerdem besteht eine hohe positive Korrelation zwischen dem Abfall von Nicht-HDL-C und TG <sup>(5)</sup>.

HDL wirkt antiatherogen, und seine primäre Funktion ist es, den umgekehrten (reverse) Cholesterintransport (RCT) zu fördern. Der erste Schritt des RCT ist der Cholesterin-Übergang von Makrophagen zum HDL, die sogenannte Cholesterineffluxkapazität (CEC)<sup>(6)</sup>. Mittels Tierstudie konnte die umgekehrte Korrelation zwischen CEC und der Größe der atherosklerotischen Läsionen gezeigt werden <sup>(7)</sup>. In Humanstudien war die CEC umgekehrt assoziiert zur Inzidenz von ASCVD <sup>(8)</sup>. Um die CEC zu verbessern, wurde kürzlich eine neue Methode zur Erzeugung ultrakleiner Phospholipid (PL) Nanopartikel (Mizellen) aus Sojabohnenphosphatidylcholin (PC) angewendet, die eine durchschnittliche Größe von 30 nm<sup>(9)</sup> hatten. Außerdem wurden die Mizellen in *in vitro*- und *in vivo*-Studien untersucht. Die massenspektrometrische Analyse zeigte, dass die Mizellen HDL mit dilinoleoyl-PC angereichert waren <sup>(10)</sup>. *In vitro* zeigte sich eine dosisabhängige 8-fache Erhöhung von PL im HDL und eine 2-fache Erhöhung der CEC im Vergleich zu nativem ApoB-erschöpftem Plasma, wenn es mit Mizellen inkubiert worden war <sup>(11)</sup>. *In vivo* zeigte sich, dass die intravenöse Verabreichung von Mizellen bei mit Cholesterin gefütterten Kaninchen die Lipidprofile wiederherstellte, die Gefäßwand vor der Entwicklung intimaler Lipidläsionen schützte, und zu einer ähnlichen Abnahme des Ausmaßes an atherosklerotischen Läsionen führte wie Atorvasatin und Fenofibrat <sup>(11)</sup>. Für klinische Studien wurde eine wasserlösliche pharmazeutische Form von Mizellen, das Phospholipovit, verwendet. Die Phase-I-Studie zeigte die Sicherheit der oralen Verabreichung von Phospholipovit (1 g für 1 Tag) bei 14 gesunden Freiwilligen. Phospholipovit wurde gut vertragen, und es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen (AE) beobachtet <sup>(12)</sup>.

Wir vermuteten, dass die Phospholipidanreicherung von HDL die Interaktionen von Lipoproteinen verbessert, was zu einer Abnahme der atherogenen Lipide führt. Die vorliegende Studie zielte daher darauf ab, die Sicherheit und Wirksamkeit der täglichen Gabe von 1g Phospholipovit pro Tag über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo durch Veränderungen bei Nicht-HDL-C, TG und atherogenen Lipoproteinen bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie und moderatem Herz-Kreislauf-Risiko (Phase-II-Studie) zu zeigen.

# MATERIALIEN UND METHODEN

## Prüfdesign

Diese Studie war eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte klinische Phase-II-Studie zur Bewertung von Phospholipovit und wurde an 3 klinischen Standorten in Russland, einschließlich E.I. Chazov Nationales Medizinisches Forschungszentrum für Kardiologie, Moskau; Nizhny Nowgorod Medizinische Klinik, Nizhny Nowgorod; und Medizinisches Zentrum für Diagnostik und Prävention, Jaroslawl.

Die Berechnung der Probengröße wurde im [ergänzenden Anhang 1](#) dargestellt. Die Randomisierungssequenz wurde von einem unabhängigen Biostatistiker mit computergenerierten Zufallszahlen erstellt. Fünfundzwanzig Blöcke (Blockgröße 4) mit undurchsichtigen, versiegelten Umschlägen wurden nacheinander von 1 bis 100 durchnummeriert und in numerischer Reihenfolge geöffnet, um entweder Phospholipovit (n=50) oder Placebo (n=50) zu erhalten. Die Prüfer und Patienten wussten nichts von ihrer zugewiesenen Behandlung. Phospholipovit oder Placebo wurde in einer Dosis von 500 mg oral 2 Mal pro Tag verabreicht. Die Zusammensetzung des Placebos war Maltose, was als Hilfsstoff in Phospholipovit verwendet wurde. Die Behandlungsfrist betrug 12 Wochen, mit einer Nachuntersuchung nach 4 Wochen, und der Screening-Zeitraum dauerte 1-3 Tage. Die Überwachungs- und Stoppregeln bezogen sich auf Leber- und Nierenfunktion, Blutplättchenzahl, andere Parameter des Blutbildes, biochemische Blutanalyse, Blutdruck (systolisch und diastolisch) und Elektrokardiographie. Die Schwellengrenzen waren im Protokoll vorgegeben.

Die aktuelle Studie wurde nach den Richtlinien der Helsinki Deklaration (Weltärztebund, 1964 und geändert von der 64. Generalversammlung, Fortaleza, Brasilien, 2013), des Ethikrats des russischen Gesundheitsministeriums (Nr. 8414 vom 10. Juli 2015) und des Gesundheitsministeriums (Nr. 05F vom 23. März 2016) durchgeführt. Die Einverständniserklärung wurde von allen an der Studie beteiligten Personen eingeholt. Unabhängige Statistiker führten die statistische Analyse und Datenauslegung durch.

## Eignung

### Einschlusskriterien

Patienten im Alter von 30 bis 75 Jahren; keine Vorgeschichte von Krankheiten wie koronarer Herzkrankheit (KHK), akutem Herzinfarkt (MI), Schlaganfall, vorübergehender ischämischer Anfälle, peripherer Arterienerkrankung oder Herzversagen; moderates CV-Risiko und TG-Spiegel von 151 - 399 mg/dL (1,7 - 4,5 mmol/L), HDL-C von <39 mg/dL (<1 mmol/L) bei Männern und <46 mg/dL (1,2 mmol/L) bei Frauen. Die Patienten wurden in der ambulanten Abteilung der E.I. Chazov Nationales Medizinisches Forschungszentrum für Kardiologie (Moskau, Russland) und an anderen klinischen Standorten gescreent.

### Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehörten Krankheiten oder Stoffwechselstörungen, die Lipoproteine geringer Dichte (LDL)-Cholesterin, Gesamtcholesterin und TG (sekundäre Dyslipidämie) erhöhen können; Patienten, die hohe Dosen von Statinen erhielten (Rosuvastatin > 40 mg und atorvastatin > 80 mg) und jegliche hypotriglyceide Medikamente wie omega-3-Fettsäuren, Fibrate und Niacin; Typ 1 Diabetes mellitus (DM); Patienten mit Nierendekompensation, definiert als Anstieg des Serumkreatinins  $\geq 0,3$  mg/dL (26,5  $\mu$ mol/L) innerhalb von 48 Stunden oder  $\geq 50\%$  vom bekannten

Basiswert oder angenommen innerhalb der letzten 7 Tage und/oder Urinmenge  $\leq 0,5$  mL/KG über  $\geq 6$  Stunden; Patienten mit Leberdekompensation, definiert anhand einer oder mehrerer größerer Komplikationen der Lebererkrankung (z.B. Aszites, hepatische Enzephalopathie, Gastrointestinalblutung und bakterielle Infektion), und die weiter kompliziert werden kann durch Organversagen und hohe kurzfristige Mortalitätswahrscheinlichkeit; Porphyrrie, Myopathie, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, mit Verschlimmerung chronischer Infektionskrankheiten, mit akuten Ereignissen (Infektion, Verletzungen und Operationen) innerhalb von weniger als 2 Monaten vor dem Screening; Patienten mit positivem humanem Immunodefizienzvirustest und positiven Hepatitis B, C und Syphilis Testergebnissen; Onkologie während der letzten 5 Jahre, Hypothyroidismus oder Thyroid stimulierender Hormonspiegel (TSH) oberhalb  $> 1$  obere Normgrenze (ULN) während des Screenings; glomeruläre Filtrationsrate kleiner als  $30$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>; Alaninaminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AS) zweifach oberhalb des ULN niedriger als die niedrigeren Grenzen des Normbereiches in Blut und Urin; Alkoholmissbrauch mit mehr als 5 Einheiten pro Woche ([Table S1](#)).

## Labormessungen

Alle Laborparameter einschließlich Gesamtcholesterin, HDL-C, ApoB, ApoA, Lipoprotein (a) (Lp(a)), hochsensitive C-reaktives Protein (hs-CRP), AST, ALT, Kreatinin, komplettes Blutbild wurden durch kommerziell erhältliche Kits (Vital Diagnostics, St. Petersburg, Russland und Erba Lachema s.r.o., Brünn, Tschechien) ermittelt. Nicht-HDL-Cholesterin wurde wie folgt berechnet: Gesamtcholesterin minus HDL-C. Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL-C) wurden nach der Friedewaldformel <sup>(13)</sup> berechnet. Very LDL-C (VLDL-C) in mmol/L wurde als TG-Gehalt geteilt durch 2,2 berechnet.

## Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die prozentuale Veränderung bei Nicht-HDL-C zwischen Ausgangswert und Zeitpunkt der 12-wöchigen Behandlung mit Phospholipovit im Vergleich zu Placebo.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die prozentuale Veränderungen vom Ausgangswert bei TG, Gesamtcholesterin, HDL-C, LDL-C, VLDL-C, ApoB, ApoA, Lp(a) und hs-CRP-Spiegel. Alle Endpunkte wurden in [Tabelle S2](#) aufgeführt.

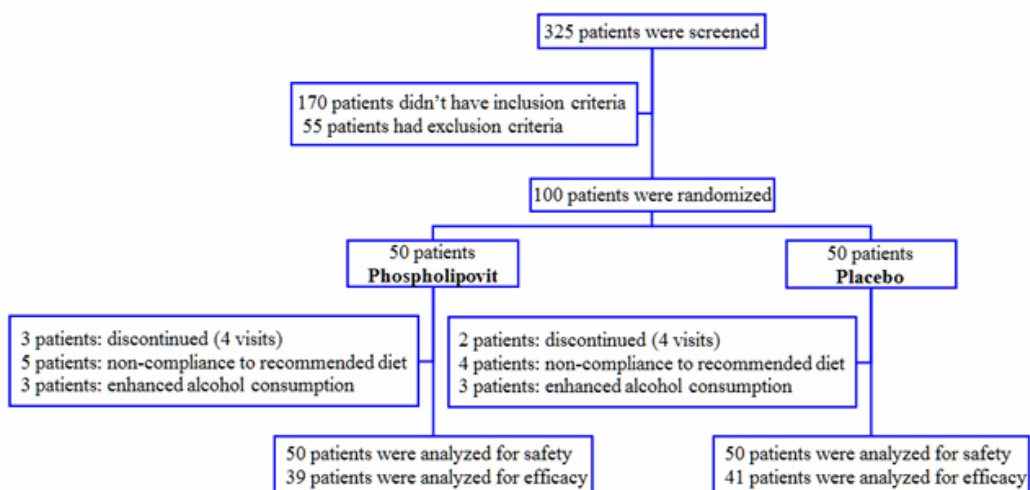
## Statistische Analyse

Statistische Analysen wurden mit der R-Statistiksoftware Version 4.1 (R Core Team, Wien, Österreich) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben, oder als Median und Interquartilbereich (Median (Q1 - Q3)) dargestellt. Kategorische Variablen wurden als n (%) präsentiert. Im unpaarigen Fall wurde der Mann-Whitney U-Test verwendet, um die Verteilungen der fortlaufenden Variablen zu vergleichen, und der beidseitige Fisher's Exakt-Test wurde verwendet, um kategorische Variablen zu vergleichen. Im gepaarten Fall wurde der Wilcoxon-Test verwendet, um die Verteilungen der fortlaufenden Variablen zu vergleichen, und der McNemars Exakt-Test, um kategorische Variablen zu vergleichen. Das Konfidenzintervall für den Median wurde mit der MedianCI-Funktion von der DescTools R-Package Version 0.99.46 (Zürich, Schweiz) berechnet. Das Odds-Verhältnis (OR) wurde mit der Fisher-Testfunktion aus dem R-Paket anhand der bedingten maximalen Wahrscheinlichkeitsschätzung berechnet, die von den Probengrößen <sup>(14)</sup> abhängt. P-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen.

# ERGEBNISSE

## Patienten

Insgesamt wurden 325 Patienten untersucht, von denen 100 randomisiert wurden, um entweder Phospholipovit oder ein Placebo zu erhalten. Einhundertsiebzig Patienten erfüllten nicht die Aufnahmekriterien; die häufigsten waren TG-Werte geringer als 150 mg/dL (1,7 mmol/L) und HDL-C oberhalb 39 mg/dL (1,0 mmol/L) für Männer und 46 mg/dL (1,2 mmol/L) für Frauen. Fünfundfünfzig Patienten wurden ausgeschlossen, die meisten erhielten hohe Dosen von Statinen und litten an Typ 1 DM. Der erste Patient wurde im April 2016 und der letzte im November 2017 aufgenommen. Drei Patienten in der Phospholipovit-Gruppe und 2 Patienten in der Placebo-Gruppe beendeten die Studie beim 4. <sup>th</sup> Besuch. Acht Patienten in der Phospholipovit-Gruppe und 7 Patienten in der Placebo-Gruppe wurden wegen Nichteinhaltung der empfohlenen Diät (5 versus 4) und erhöhtem Alkoholkonsum ausgeschlossen (3 versus 3). Diese 20 Patienten wurden von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen, aber in die Sicherheitsanalyse einbezogen ([Abb. 1](#)).



[Abb. 1:](#)

Testflussdiagramm. 500 mg Phospholipovit oder Placebo (Maltose) wurden oral 2 mal / Tag für 12 Wochen verabreicht.

Alle aufgenommenen Patienten nahmen eine Diät zu sich, die den Plasma-TG- und HDL-C-Spiegel modifizierte, gemäß den Richtlinien der Russischen Atherosklerose-Gesellschaft <sup>(15)</sup>; einige der Patienten verwendeten Statine (Rosuvastatin in einer Dosis von  $\leq 40$  mg und Atorvastatin in einer Dosis von  $\leq 80$  mg) zur Behandlung. Die durchschnittliche Compliance (Prozent der gesamten zulässigen Menge an Medikament) betrug 78% in der Phospholipovit-Gruppe und 82% in der Placebo-Gruppe. Die demographischen Daten und die Grundeigenschaften der Patienten waren in beiden Gruppen ähnlich ([Tabelle 1](#)). In der Phospholipovit-Gruppe lag zu Beginn der mittlere Non-HDL-Cholesterinspiegel bei  $177,4 \pm 32,6$  mg/dL ( $4,6 \times 0,8$  mmol/L), und der mediane Wert betrug 170,9 mg/dL (156,3- 206,4) oder 4,4 mmol/L (4,0 - 5,3). In der Placebo-Gruppe lag der mittlere Non-HDL-Cholesterinspiegel bei  $177,0 \pm 27,7$  mg/dL ( $4,6 \pm 0,7$  mmol/L), und der mediane Wert lag bei 175,0 mg/dL (152,2 - 199,9) oder 4,5 mmol/L (4,0 - 5,2) ([Tabelle 1](#)).

[Tabelle 1:](#)

Demographische, klinische Charakteristika zu Beginn bei der Phospholipovit- und der Placebo-Gruppe.

Baseline characteristics	Phospholipovit group (n = 50)	Placebo group (n = 50)
Age (year)	55.6 ± 11.1	57.1 ± 9.2
Male sex	33 (66)	25 (50)
White race	50 (100)	50 (100)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29.0 (26.1 - 33.0)	30.3 (28.1 - 34.0)
CV risk factors		
Dyslipidemia	50 (100)	50 (100)
Hypertension	48 (96)	49 (98)
Ever smoker	36 (72)	35 (70)
Current smoker	16 (32)	17 (34)
Type 2 diabetes	1 (2)	1 (2)
Impaired glucose tolerance	6 (12)	5 (10)
Statins	46 (92)	47 (94)
Platelet aggregation inhibitors	48 (96)	49 (98)
β-adreno-blockers	29 (58)	31 (62)
ACE-inhibitors	14 (28)	15 (30)
Other anti-hypertensive drugs: Ca <sup>++</sup> antagonists, AT-II inhibitors	4 (8)	3 (6)
Anti-diabetic drugs	7 (14)	6 (12)
Non-HDL cholesterol (mmol/L)	4.6 ± 0.8	4.6 ± 0.7
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	177.4 ± 32.6	177.0 ± 27.7
Non-HDL cholesterol (mmol/L)	4.4 (4.0 - 5.3)	4.5 (4.0 - 5.2)
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	170.9 (156.3 - 206.4)	175.0 (155.2 - 199.9)
Total cholesterol (mmol/L)	5.5 (5.0 - 6.3)	5.6 (5.0 - 6.2)
Total cholesterol (mg/dL)	211.5 (192.1 - 243.3)	215.2 (195.0 - 241.3)
HDL cholesterol (mmol/L)	1.0 (0.9 - 1.0)	1.0 (0.9-1.1)
HDL cholesterol (mg/dL)	37.9 (36.0 - 39.0)	37.9 (34.8 - 44.5)
Triglycerides (mmol/L)	2.2 (1.9 - 2.7)	2.2 (1.9 - 2.7)
Triglycerides (mg/dL)	198.0 (169.4 - 239.1)	198.8 (169.4 - 238.7)
LDL cholesterol (mmol/L)	3.3 (2.9 - 4.1)	3.3 (2.9 - 3.9)
LDL cholesterol (mg/dL)	128.4 (111.2 - 157.3)	126.5 (111.1 - 149.9)
VLDL cholesterol (mmol/L)	1.0 (0.9 - 1.2)	1.0 (0.9 - 1.2)
VLDL cholesterol (mg/dL)	39.3 (33.6 - 47.5)	39.5 (33.6 - 47.4)
Apolipoprotein B (mg/dL)	110.5 (98 - 124.8)	112.5 (96.8 - 123.8)
Apolipoprotein A (mg/dL)	132.5 (122.3 - 142.8)	137 (128.5 - 149)
Lipoprotein (a) (mg/dL)	8.5 (3.1 - 33.8)	9.6 (5.2 - 16.2)
hs-CRP (mg/dL)	0.22 (0.14 - 0.4)	0.2 (0.11 - 0.43)

500 mg Phospholipovit oder Placebo (Maltose) wurden 2x täglich über 12 Wochen verabreicht. Die Daten wurden dargestellt als Durchschnitt ± SD, Zahl (%) oder Median (Q1-Q3), je wo anwendbar. BMI, Body Mass Index; CV, kardiovaskulär; ACE, Angiotensin konvertierendes Enzym; AT-II, Angiotensin-II; HDL, Lipoprotein hoher Dichte; LDL, Lipoprotein geringer Dichte; VLDL, Lipoprotein sehr geringer Dichte; hs-CRP, hochsensitives C-reaktives Protein

## Wirksamkeit

### **Der primäre Wirksamkeitsendpunkt: Prozent Veränderung des Nicht-HDL-C-Spiegels**

Nach 12 Wochen Behandlung wurde eine statistisch signifikante Reduzierung des Nicht-HDL-C in der Phospholipovit-Gruppe (-13,2% (-29,1% - -3,9%)) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (-4,3% (-9,9% - 6,5%)) ([Tabelle 2](#)) beobachtet. Es gab auch einen signifikanten Unterschied in der absoluten Veränderung von Nicht-HDL-C von Beginn bis 12 Wochen zwischen der Gruppe Phospholipovit (-23.2 mg/dL (-48,7 - -7,0) oder -0,6 mmol/L (-1,2 - -0,2)) und der Placebo-Gruppe (-7,3 mg/dL (-17,0 - 12,0) oder -0,2 mmol/L (-0,4 - 0,3)) ([Tabelle 2](#)). Vor der Behandlung hatte nur ein Patient (in der Placebogruppe) einen Nicht-HDL-C-Spiegel kleiner als 130 mg/dL (3,4 mmol/L). Nach 12 Wochen Behandlung war das Ziel von Nicht-HDL-C < 130 mg/dL (3,4 mmol/L) bei 15 von 39 Patienten (38,5%) in der Phospholipovit-Gruppe erreicht, gegenüber 2 von 41 Patienten (4,9%) in der Placebogruppe ( $P = 0,001$ , OR 11,8 (2,4 - 116)).

## Tabelle 2:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt: Veränderungen des Nicht-HDL-Cholesterinspiegels unter Phospholipovit und Placebo.

Parameters	Phospholipovit group (n = 39)		Placebo group (n = 41)		P-value
	median (Q1 - Q3)	95% CI	median (Q1 - Q3)	95% CI	
Baseline non-HDL-C (mmol/L)	4.5 (4.1 - 5.3)	4.2 - 5.0	4.7 (4.2 - 5.2)	4.3 - 5.0	0.918
Non-HDL-C after 12 weeks (mmol/L)	3.8 (3.0 - 4.8)	3.1 - 4.4	4.2 (3.8 - 5.1)	3.8 - 4.8	0.008
Absolute change from baseline (mmol/L)	-0.6 (-1.2 - -0.2)	-1.0 - -0.3	-0.2 (-0.4 - 0.3)	-0.3 - 0.1	0.001
Baseline non-HDL-C (mg/dL)	172.5 (159.3 - 205.3)	161.6 - 193.7	181.7 (160.9 - 201.5)	165.1 - 193.0	0.918
Non-HDL-C after 12 weeks (mg/dL)	146.6 (117.2 - 183.7)	120.7 - 171.7	161.3 (146.9 - 198.0)	147.7 - 186.4	0.008
Absolute change from baseline (mg/dL)	-23.2 (-48.7 - -7.0)	-40.6 - -12.8	-7.3 (-17.0 - 12.0)	-13.1 - 5.0	0.001
% change from baseline	-13.2 (-29.1 - -3.9)	-23.0 - -5.9	-4.3 (-9.9 - 6.5)	-8.3 - 3.1	0.001

500 mg Phospholipovit oder Placebo wurden 2x täglich über 12 Wochen verabreicht. Die Daten wurden dargestellt als Median (Q1-Q3). HDL, Lipoprotein hoher Dichte; CI, Konfidenzintervall.

## **Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte: Veränderungen der Lipid- und Lipoprotein-Spiegel**

In dieser Studie führte die 12-wöchige Behandlung mit Phospholipovit zu einer signifikanten Verringerung der atherogenen Lipid- und Lipoproteinspiegel ([Tabelle 3](#)).

**Tabelle 3:**

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte: Änderungen der Lipide und Lipoproteinspiegel in Phospholipovit- und Placebo-Gruppen.

Parameters	Phospholipovit group (n = 39)		Placebo group (n = 41)		P-value
	median (Q1 - Q3)	95% CI	median (Q1 - Q3)	95% CI	
<b>Triglycerides</b>					
Baseline triglycerides, mmol/L	2.5 (2.0 - 2.8)	2.0 - 2.7	2.3 (1.9 - 2.7)	2.0 - 2.6	0.382
Triglycerides after 12 weeks, mmol/L	1.5 (1.3 - 2.3)	1.4 - 2.3	2.2 (1.7 - 2.8)	1.9 - 2.6	0.014
Absolute change from baseline, mmol/L	-0.7 (-1.2 - -0.3)	-1.0 - -0.3	-0.1 (-0.5 - 0.4)	-0.4 - 0.1	0.001
Baseline triglycerides, mg/dL	221.4 (177.6 - 244.9)	181.6 - 239.1	202.8 (168.3 -	175.4 - 230.3	0.382
Triglycerides after 12 weeks, mg/dL	136.4 (115.6 - 206.4)	119.6 - 201.1	194.9 (150.6 -	165.6 - 232.1	0.014
Absolute change from baseline, mg/dL	-62.0 (-103.6 - -26.6)	-90.3 - -28.3	-8.9 (-48.7 - 31.9)	-35.4 - 10.6	0.001
% change from baseline	-23.8 (-48.2 - -12.0)	-46.8 - -18.2	-3.7 (-20.0 - 15.4)	-16.9 - 5.6	0.000
<b>TC</b>					
Baseline TC, mmol/L	5.5 (5.1 - 6.3)	5.2 - 6.1	5.6 (5.1 - 6.3)	5.3 - 6.1	0.884
TC after 12 weeks, mmol/L	4.8 (4.1 - 5.9)	4.2 - 5.5	5.6 (4.8 - 6.2)	5.0 - 6.1	0.019
Absolute change from baseline, mmol/L	-0.6 (-1.0 - 0.1)	-0.8 - -0.1	-0.1 (-0.4 - 0.3)	-0.3 - 0.0	0.011
Baseline TC, mg/dL	214.2 (195.5 - 242.3)	199.5 - 235.9	216.6 (197.6 -	205.0 - 237.0	0.884
TC after 12 weeks, mg/dL	186.8 (158.7 - 227.2)	161.6 - 212.7	216.2 (185.6 -	193.7 - 235.9	0.019
Absolute change from baseline, mg/dL	-23.2 (-38.9 - 3.3)	-31.7 - -2.7	-5.4 (-15.5 - 10.1)	-11.6 - 0.0	0.011
% change from baseline	-10.8 (-18.8 - 1.4)	-15.6 - -1.4	-2.7 (-7.1 - 5.9)	-4.3 - 0.0	0.008
<b>HDL-C</b>					
Baseline HDL-C, mmol/L	1.0 (0.9 - 1.0)	1.0 - 1.0	1.0 (0.9 - 1.2)	0.9 - 1.1	0.779
HDL-C after 12 weeks, mmol/L	1.1 (1.0 - 1.3)	1.0 - 1.2	1.0 (0.9 - 1.2)	1.0 - 1.2	0.574
Absolute change from baseline, mmol/L	0.1 (0.0 - 0.2)	0.0 - 0.2	0.0 (0.0 - 0.2)	0.0 - 0.1	0.388
Baseline HDL-C, mg/dL	37.9 (36.2 - 39.4)	37.1 - 38.7	37.9 (34.8 - 45.6)	36.3 - 42.5	0.779
HDL-C after 12 weeks, mg/dL	42.5 (37.3 - 49.5)	37.5 - 46.4	39.8 (35.2 - 48.3)	37.9 - 46.4	0.574
Absolute change from baseline, mg/dL	4.3 (-0.6 - 8.7)	0.0 - 7.7	0.8 (-0.4 - 7.3)	0.0 - 3.9	0.388
% change from baseline	10.0 (-1.5 - 21.8)	0.0 - 18.5	2.0 (-1.0 - 22.2)	0.0 - 10.0	0.327
<b>LDL-C</b>					
Baseline LDL-C, mmol/L	3.4 (3.0 - 3.9)	3.0 - 3.7	3.5 (2.9 - 3.9)	3.1 - 3.9	0.987
LDL-C after 12 weeks, mmol/L	3.0 (2.3 - 3.7)	2.4 - 3.5	3.1 (2.8 - 3.8)	3.0 - 3.6	0.206
Absolute change from baseline, mmol/L	-0.3 (-0.8 - 0.1)	-0.7 - 0.0	-0.2 (-0.6 - 0.2)	-0.5 - 0.1	0.292
Baseline LDL-C, mg/dL	130.7 (114.7 - 150.6)	117.2 - 141.9	135.0 (111.0 -	118.3 - 148.9	0.987
LDL-C after 12 weeks, mg/dL	116.0 (89.9 - 144.0)	94.0 - 135.7	121.8 (107.5 -	114.1 - 138.8	0.206
Absolute change from baseline, mg/dL	-13.1 (-30.9 - 4.4)	-28.6 - 0.0	-6.4 (-24.2 - 6.2)	-18.2 - 2.3	0.292
% change from baseline	-11.9 (-23.8 - 3.9)	-21.5 - 0.0	-5.2 (-19.5 - 6.4)	-12.1 - 1.6	0.234
<b>VLDL-C</b>					
Baseline VLDL-C, mmol/L	1.1 (0.9 - 1.3)	0.9 - 1.2	1.0 (0.9 - 1.2)	0.9 - 1.2	0.382
VLDL-C after 12 weeks, mmol/L	0.7 (0.6 - 1.1)	0.6 - 1.0	1.0 (0.8 - 1.2)	0.8 - 1.2	0.014
Absolute change from baseline, mmol/L	-0.3 (-0.5 - -0.1)	-0.5 - -0.1	0.0 (-0.2 - 0.2)	-0.2 - 0.1	0.000
Baseline VLDL-C, mg/dL	43.9 (35.2 - 48.6)	36.0 - 47.5	40.3 (33.4 - 47.8)	34.8 - 45.7	0.382
VLDL-C after 12 weeks, mg/dL	27.1 (22.9 - 41.0)	23.7 - 39.9	38.7 (29.9 - 48.3)	32.9 - 46.1	0.014
Absolute change from baseline, mg/dL	-12.3 (-20.5 - -5.3)	-17.9 - -5.6	-1.8 (-9.7 - 6.3)	-7.0 - 2.1	0.000
% change from baseline	-23.8 (-48.2 - -12.0)	-46.8 - -18.2	-3.7 (-20.0 - 15.4)	-16.9 - 5.6	0.000
<b>Apolipoprotein B</b>					
Baseline Apolipoprotein B, mg/dL	111.0 (98.5 - 124.5)	105.0 - 117.0	115.0 (99.0 - 125.0)	108.0 - 122.0	0.486
Apolipoprotein B after 12 weeks, mg/dL	103.0 (88.5 - 125.5)	92.0 - 117.0	119.0 (105.5 -	109.0 - 129.0	0.011
Absolute change from baseline, mg/dL	-6.0 (-18.5 - 9.0)	-14.0 - 5.0	2.5 (-5.0 - 13.2)	-2.0 - 11.0	0.015
Baseline apolipoprotein B, g/L	1.11 (0.98 - 1.25)	1.05 - 1.2	1.15 (0.99 - 1.25)	1.08 - 1.2	0.486
Apolipoprotein B after 12 weeks, g/L	1.03 (0.88 - 1.25)	0.92 - 1.2	1.19 (1.06 - 1.35)	1.09 - 1.3	0.011
Absolute change from baseline, g/L	-0.06 (-0.18 - 0.09)	-0.14 - 0	0.03 (-0.05 - 0.13)	-0.02 - 0.1	0.015
% change from baseline	-5.8 (-18.1 - 8.1)	-12.7 - 4.3	2.3 (-4.1 - 12.2)	-1.8 - 8.0	0.009
<b>Apolipoprotein A</b>					
Baseline apolipoprotein A, mg/dL	134 (122.5 - 143.5)	124 - 140	137 (124 - 149)	131 - 145	0.4
Apolipoprotein A after 12 weeks, mg/dL	139 (120 - 149)	128 - 147	143.5 (131.5 - 157)	135 - 152	0.151
Absolute change from baseline, mg/dL	1 (-10 - 17)	-8 - 9	3 (-4 - 12)	-2 - 9	0.389
Baseline apolipoprotein A, g/L	1.34 (1.23 - 1.44)	1.24 - 1.4	1.37 (1.24 - 1.49)	1.31 - 1.4	0.4
Apolipoprotein A after 12 weeks, g/L	1.39 (1.2 - 1.49)	1.28 - 1.5	1.44 (1.31 - 1.57)	1.35 - 1.5	0.151
Absolute change from baseline, g/L	0.01 (-0.1 - 0.17)	-0.08 - 0.1	0.03 (-0.04 - 0.12)	-0.02 - 0.1	0.389
% change from baseline	0.9 (-7.3 - 12.9)	-5 - 8.2	2.3 (-2.8 - 9.4)	-1.5 - 6.6	0.422

Tabelle 3 wird auf der folgenden Seite fortgesetzt-



Parameters	Phospholipovit group (n = 39)		Placebo group (n = 41)		P-value
	median (Q1 - Q3)	95% CI	median (Q1 - Q3)	95% CI	
<b>Lipoprotein (a)</b>					
Baseline lipoprotein (a), mg/dL	11.2 (3.7 - 38.8)	5 - 21.9	8.4 (5.2 - 13.7)	5.5 - 12.8	0.32
Lipoprotein (a) after 12 weeks, mg/dL	9.1 (3.9 - 22.7)	5 - 14.4	8.8 (5.3 - 12)	6.1 - 11.2	0.596
Absolute change from baseline, mg/dL	-0.2 (-3.3 - 0.5)	-1.5 - 0.3	-0.6 (-2.1 - 0.9)	-0.8 - 0.5	0.794
% change from baseline	-3.5 (-19.6 - 14.3)	-11.7 - 8.6	-4.6 (-21.1 - 29.3)	-12.7 - 14.7	0.756
<b>hs-CRP</b>					
Baseline hs-CRP, mg/dL	0.21 (0.13 - 0.38)	0.15 - 0.3	0.19 (0.13 - 0.38)	0.15 - 0.3	0.994
hs-CRP after 12 weeks, mg/dL	0.21 (0.11 - 0.43)	0.14 - 0.3	0.22 (0.12 - 0.38)	0.14 - 0.3	0.746
Absolute change from baseline, mg/dL	0 (-0.06 - 0.06)	-0.05 - 0	0 (-0.06 - 0.08)	-0.05 - 0	0.91
Baseline hs-CRP, mg/L	2.1 (1.3 - 3.85)	1.5 - 2.7	1.9 (1.3 - 3.8)	1.5 - 3	0.994
hs-CRP after 12 weeks, mg/L	2.1 (1.05 - 4.3)	1.4 - 3.3	2.15 (1.2 - 3.83)	1.4 - 3.2	0.746
Absolute change from baseline, g/L	0 (-0.65 - 0.6)	-0.5 - 0.5	0.05 (-0.62 - 0.8)	-0.5 - 0.3	0.91
% change from baseline	0 (-40 - 35.9)	-26.9 - 21.7	3.4 (-31 - 45)	-14.3 - 26.1	0.557

500

mg Phospholipovit oder Placebo wurden 2x täglich über 12 Wochen verabreicht. Die Daten wurden dargestellt als Median (Q1-Q3). CI, Konfidenzintervall; TC, Gesamtcholesterin; hs-CRP, hochsensitives C-reaktives Protein; HDL-C, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; VLDL-C, Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin.

Die prozentuale Abnahme von TG war zwischen der Phospholipovit-Gruppe (-23,8%) und der Placebo-Gruppe (-3,7%) signifikant (Tabelle 3). Der Prozentsatz der Patienten, die einen Fasten-TG-Wert von < 150 mg/dL (< 1,7 mmol/L) erreichten, betrug 56,4% (22 Patienten) in der Phospholipovit-Gruppe im Vergleich zu 22% (9 Patienten) in der Placebo-Gruppe (P=0,003, OR 4.51 (1,58 - 13,8)). Es gab eine signifikante Veränderung beim VLDL-C zwischen Phospholipovit und der Placebo-Gruppen, ähnlich wie beim TG (Abb. 2 A).

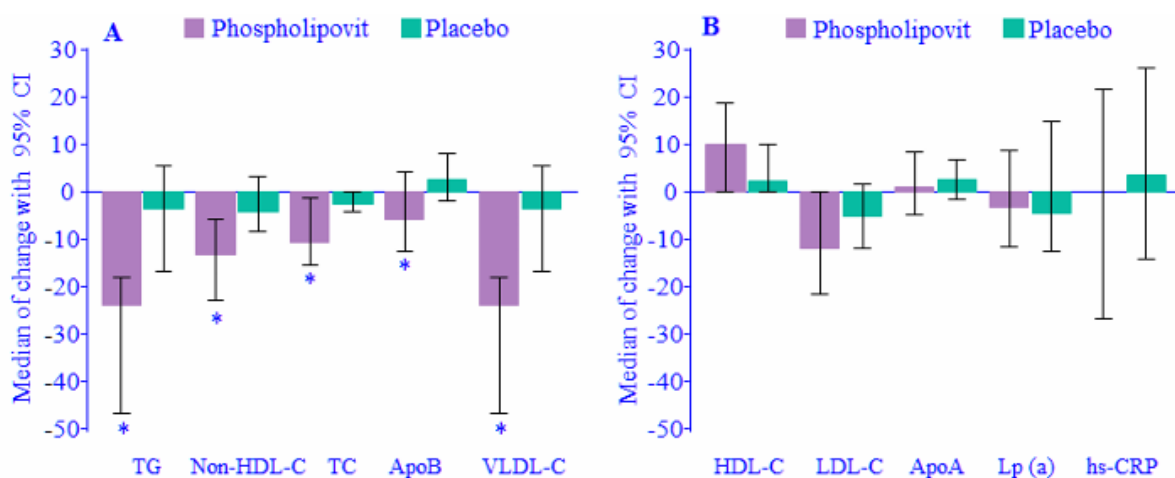


Abb.

2: Die Änderungen biochemischer Parameter einschließlich (A) TG, Nicht-HDL-C, TC, ApoB und VLDL-C und (B) HDL-C, LDL-C, ApoA, Lp (a) und hs-CRP in Phospholipovit- und Placebo-Gruppe. 500 mg Phospholipovit oder Placebo (Maltose) wurden 12 Wochen lang oral 2x/Tag verabreicht. Die Daten wurden als Median und ihre Konfidenzintervalle dargestellt. \*  $P < 0,05$  zeigte einen signifikanten Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe an. TG, Triglyceride; TC, Gesamtcholesterin; ApoB, Apolipoprotein B; VLDL-C, Cholesteringehalt vom Lipoprotein sehr geringer Dichte; HDL-C, Cholesteringehalt vom Lipoprotein hoher Dichte; LDL-C, Cholesteringehalt vom Lipoprotein geringer Dichte; ApoA, Apolipoprotein A (ApoA); Lp (a), Lipoprotein (a); hs-CRP, hochsensitives C-reaktives Protein

Es zeigte sich eine nicht signifikante Tendenz in der Abnahme von LDL-C zwischen Phospholipovit (-11,9%) und Placebo (-5,2%). Darüber hinaus fand sich beim HDL-C eine nicht signifikante Änderung zwischen dem Phospholipovit (10%) und dem Placebo (2,0%) Gruppen (Abb. 2 B und Tabelle 3).

Die prozentuale Abnahme beim Gesamtcholesterin war zwischen Phospholipovit (-10,8%) und Placebo (-2,7%) signifikant verschieden ([Abb. 2 A](#) und [Tabelle 3](#)).

Die prozentuale Änderung des ApoB-Spiegels zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen Phospholipovit (-5,8%) und Placebo (2,3%) ([Abb. 2 A](#) und [Tabelle 3](#)). Es gab keine signifikanten Änderungen beim ApoA, Lp(a) und hs-CRP zwischen Phospholipovit und Placebo ([Abb. 2 B](#) und [Tabelle 3](#)).

## Sicherheitsanalysen

Es gab keine ernsthaften AE in beiden Gruppen. Die Analyse der schweren AE basierte auf guten Regeln der klinischen Praxis (good clinical practice rules), die Ereignisse beinhalteten, die zum Tod führten, lebensbedrohlich waren (ein Ereignis, bei dem der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses ein Sterberisiko hatte), erforderte einen stationären Krankenhausaufenthalt oder führte zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung oder Unfähigkeit. AE war bei Phospholipovit und Placebo ähnlich, 14 (28%) gegenüber 17 (34%), mit bei der Mehrheit mild Ausprägung (93% gegenüber 100%). Es gab keine schweren AE in beiden Gruppen ([Tabelle 4](#)). Die häufigste AE beim Phospholipovit im Vergleich zu Placebo waren Infektionen der oberen Atemwege (5/14 (12%) gegenüber 5/17 (10%)) und gastrointestinal AE (Dyspepsie) (5/14 (10%) im Vergleich zu 4/17 (8%)) ([Tabelle 4](#)).

### [Tabelle 4:](#)

Unerwünschte Ereignisse und Labormessungen während der 12-wöchigen Phospholipovit-Behandlung.

Parameters, n (%)	Phospholipovit group (n=50)	Placebo group (n=50)	P-value
Serious AE	0	0	-
Any AE	14 (28)	17 (34)	0.910
Mild AE	13 (93)	17 (100)	0.452
Moderate AE	1 (7)	0	0.452
Severe AE	0	0	-
Upper respiratory tract infection	5 (10)	5 (10)	0.693
Dyspepsia	5 (10)	4 (8)	0.477
Platelet count < 150,000 mm <sup>3</sup>	0	0	-
ALT level ≤ 2ULN	0	0	-
AST level ≤ 2ULN	0	0	-
Serum creatine increase more 1 mmol/L	0	0	-
CKD-EPI > 10% decrease from baseline	0	0	-

500

mg Phospholipovit oder Placebo (Maltose) wurden 2x täglich 12 Wochen oral verabreicht. Die Daten wurden als Zahlen dargestellt (%). AE; unerwünschte Ereignisse, ALT, Alaninaminotransferase; AST, Aspartaminotransferase; ULN = obere Normwertgrenze; CKD, chronische Nierenerkrankung; EPL, Formel für epidemiologische Zusammenarbeit.

Kein Patient zeigte eine Blutplättchenzahl von weniger als 150.000 mm<sup>3</sup> und bei anderen Blutzellzahlmessungen des allgemeinen Bluttestes, der alle 4 Wochen durchgeführt wurde. Bei leberbiochemischen Tests, Nierenfunktion oder signifikanten Veränderungen bei anderen Labormaßnahmen wie Glukosemessung wurden keine Unterschiede beobachtet. Auch bei Vitalzeichen und elektrokardiographischen Messungen wurden keine Änderungen gefunden ([Tabelle 4](#)).

## DISKUSSION

Diese Studie zeigte, dass Phospholipovit (ultrakleine Phospholipidnanopartikel-Mizellen) zu einem signifikanten Rückgang in prozentualer Veränderung gegenüber den Ausgangswerten von Nicht-HDL-C und TG nach 12 Wochen Behandlung mit 1 g pro Tag bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie bei moderatem CV-Risiko führte.

Laut der PubMed-Datenbank und <https://clinicaltrials.gov/> war es die erste randomisierte, placebokontrollierte, klinische Studie, welche die Wirkungen von Mizellen auf Nicht-HDL-C- und TG-Werte bewertete.

Die Reduzierung von Nicht-HDL-C nach 12-wöchiger Behandlung mit Phospholipovit war 2-mal höher im Vergleich zu insgesamt 24 Nicht-Statatin-Studien (Fibrate, Niacin und Omega 3) zu diesem Parameter. In 49 Nicht-Statatin- und Statatin-Studien betrug die mittlere Reduktion von Nicht-HDL-C -24 mg/dL (- 0,6 mmol/L) <sup>(5)</sup>. Dieser Befund war ähnlich der mittleren Reduktion von Nicht-HDL-C in der Phospholipovit-Gruppe (-28,3 mg/dL oder -0.73 mmol/L).

Die Reduzierung von TG nach 12 Wochen Behandlung war in der Phospholipovit-Gruppe 2 mal höher als in anderen 24 Nicht-Statatin-Studien, einschließlich der größten, der REDUCE-IT-Studie, und 3 Mal höher als in 25 Statatin-Studien <sup>(16)</sup>. Insgesamt betrug die mittlere Reduktion von TG in 49 Nicht-Statatin- und Statatin-Studien -25 mg/d (-0.3 mmol/L) <sup>(5)</sup>, was mit -62,0 mg/dl (- 0,7 mmol/L) in der Phospholipovit-Gruppe vergleichbar war.

Das Risikoverhältnis der Senkung von TG und das Risiko größerer Gefäßereignisse betrug in 49 Nicht-Statatin- und Statatin-Studien 0,84 pro 1 mmol/L (P=0,0026). Im Gegensatz dazu zeigte eine STRENGTH-Studie, die auf die Wirkungen der Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure hindurchgeführt worden war, dass die Reduzierung des TG-Spiegels um 19% bei mit Statatin behandelten Patienten nicht mit einer Verringerung des primären Endpunktes signifikanter CV-Ereignisse verbunden war. Daher wurde die STRENGTH-Studie gestoppt <sup>(17)</sup>. Kürzlich wurde eine Verringerung der TG-Spiegel (-184 mg/dL oder -2,08 mmol/L) in der Olerzasen (Hemmer von ApoC-III) Phase-II-Studie nach 6-12 Monaten Behandlung beobachtet <sup>(18)</sup>. Trotz der etablierten TG-Senkungsstrategien sind Therapien unbekannt, die die Funktion von HDL-Partikeln verändern und das Risiko von ASCVD reduzieren <sup>(19)</sup>.

Strategien zur Erhöhung der HDL-C durch die rekonstituierten HDL-Nanopartikel wurden durchgeführt, aber die meisten von ihnen wurden wegen der ersten AE und der geringen Wirksamkeit <sup>(20-23)</sup> gestoppt. Nur eine Studie umfasste mehr als 18.000 Patienten, die 2024 abgeschlossen wurde, aber die Ergebnisse wurden noch nicht veröffentlicht <sup>(24)</sup>. Dennoch berichtete die Day-Studie, dass nur ein Mittel, Lecithin als PC, die Fähigkeit gezeigt hatte, experimentelle Arteriosklerose umzukehren <sup>(25)</sup>. *In vitro*-Studien zeigten, dass Superphospholipidierung durch PC die CEC <sup>(26)</sup> erhöhen kann. Die Autoren spekulierten, dass die Zunahme von PL in HDL die Verbesserung der KHK bei Patienten mit metabolischem Syndrom und frühen Stadien von KHK fördern kann. Es wurde festgestellt, dass diese Patienten eine niedrige CEC hatten, die mit niedrigem HDL-C und hohem TG assoziiert war. Die geringe Menge an PL in HDL korrelierte positiv mit niedrigem CEC ( $r=0,62$ ,  $P<0,001$ ) <sup>(27)</sup>.

Kürzlich wurde ein PL-Nano-Biopartikel namens miNano entwickelt ( $15 \pm 1$  nm), das direkt an Cholesterinkristalle bindet, sie auflöst und die KHK verbessert. Experimentellen Daten zufolge verhinderte miNano die Bildung von Schaumzellen und stabilisierte die Bildung atherosklerotischer Plagen. Die Autoren spekulierten, dass diese Erkenntnisse einen neuen Ansatz für die Behandlung

von Atherosklerose durch Phospholipid-Nano-Partikel miNano<sup>(28)</sup> bieten können. Diese Ergebnisse korrelierten mit den Ergebnissen vieler verschiedener PL-Klassen und ihrer Wirkung auf HDL bei stabilen ischämischen Herzerkrankungs-(IHD)-Patienten und mit akutem Koronarsyndrom (ACS). Bei Patienten mit ACS war das PC/Phosphatidylethanolamin-Verhältnis in HDL geringer als bei stabilen IHD-Patienten. Die Autoren spekulierten, dass die Phospholipidierung durch PC bei ACS-Patienten die atherosklerotischen Plaques stabilisieren und sie vor Disruptur bewahren könnte, was ansonsten in Zukunft zu Thrombosen und Herzinfarkt<sup>(29)</sup> führen könnte.

Die Phospholipidovit-Phase-II-Studie hatte einige Vorteile. Die Mizellen wurden ohne Detergentien und Apoproteine produziert, nur mittels Ultraschallhomogenisator. Wir haben eine wasserlösliche pharmazeutische Form von Phospholipovit hergestellt, die für eine 12-wöchige Behandlung durch orale Verabreichung sicher und wirksam war und für den langfristigen Gebrauch geeignet ist.

Die Phase-II-Studie mit Phospholipovit war nicht ohne Einschränkungen. Die Studie wurde nicht für klinische Ergebnisse als primäre Wirksamkeitsendpunkte gepowert. In dieser Studie wurden Patienten mit den klinischen Merkmalen von CV-Erkrankungen nicht berücksichtigt, sondern nur Personen mit Risikofaktoren innerhalb der Altersgrenze von 30 - 75 Jahren. Die Dauer der Behandlung war kurzfristig und umfasste 12 Wochen. Die Autoren schlagen also vor, dass zukünftige Studien im Zusammenhang mit Phospholipovit in Langzeitphasen durchgeführt werden, einschließlich Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie, und der primäre Endpunkt wird die Zusammensetzung der ASCVD-Ereignisse sein.

Zusammenfassend haben wir wasserlösliche Mizellen für die orale Verabreichung entwickelt, um Nicht-HDL-C und TG bei kombinierten Hyperlipidämie-Patienten mit moderatem CV-Risiko zu verringern. Phospholipovit mit täglicher Verabreichung von 1 g für 12 Wochen erwies sich als sicher, gut verträglich und wirksam.

## **SCHLUSSFOLGERUNG**

Phospholipovit reduzierte signifikante Non-HDL-C-, TG- und atherogene Lipoproteine bei Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie und moderatem CV-Risiko. Das Targeting der PL von HDL mit Phospholipovit ist ein einzigartiger und potenter Ansatz zur Reduzierung von Nicht-HDL-C, TG und atherogenen Lipoproteinen. Phospholipovit kann eine Vielzahl von Anwendungen haben; eine davon ist die Zusatztherapie zu Statin für die Restrisikominderung von CV-Ereignissen.

## **Literaturverzeichnis**

Literaturen siehe Originalartikel

([https://journals.lww.com/rips/fulltext/2024/19060/ultra\\_small\\_phospholipid\\_nanoparticles\\_in\\_the.2.aspx](https://journals.lww.com/rips/fulltext/2024/19060/ultra_small_phospholipid_nanoparticles_in_the.2.aspx))