



Pemafibraat en SPPARM α : een nieuwe klasse van vetverlagers

Michel P. Hermans¹, Sylvie A. Ahn², Michel F. Rousseau²

1. Endocrinologie & Nutrition, Clin. Univ. St-Luc, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Brussel

2. Cardiologie, Clin. Univ. St-Luc, Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), UCLouvain, Brussel



Pemafibraat is de eerste SPPAR α die in de handel is gebracht voor de behandeling van dyslipidemie bij de mens. Het werkt selectief in op de nucleaire PPAR α -receptoren en is ontwikkeld als alternatief voor de klassieke agonisten. Pemafibraat zorgt voor een hogere affiniteit voor de kernreceptoren, activeert de kernreceptoren sterker en veroorzaakt minder bijwerkingen. De PROMINENT-studie, een prospectieve, gerandomiseerde studie, onderzoekt momenteel het effect van pemafibraat op een atherogene dyslipidemie en de incidentie van cardiovasculaire accidenten bij type 2-diabetespatiënten.

Geneesmiddelen die peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptoren (PPAR) in de kern activeren, **verminderen een atherogene dyslipidemie en verlagen de hoeveelheid triglyceridenrijke lipoproteïnen (TRL) en hun remnants en de incidentie van cardiovascu-**

laire accidenten bij patiënten met een hoog cardiometabool risico, bijvoorbeeld bij patiënten met type 2-diabetes en/of obesitas (1-3). De activering van de verschillende isovormen van de kernreceptoren van de PPAR-familie heeft pleiotrope heilzame effecten (**Figuur 1**).

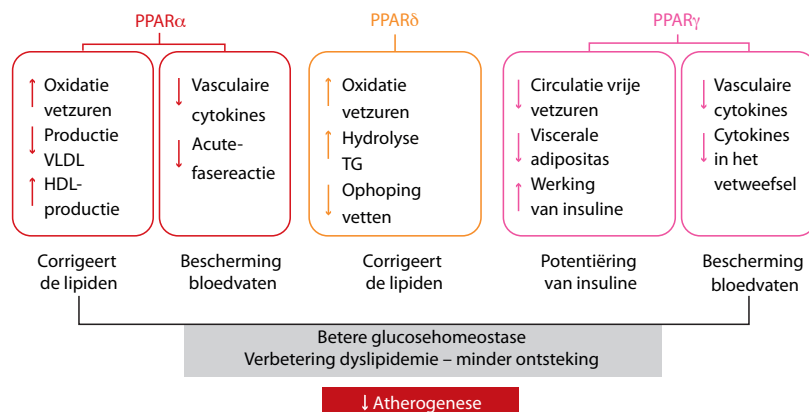
Fenofibrinezuur (fenofibraat) is een PPAR α -agonist die wordt gebruikt bij de behandeling van dyslipidemie, vooral atherogene dyslipidemie en hypertriglyceridemie. In klinische studies verlagen fibraten de serumtriglyceriden en verhogen ze de concentratie en de werking van zeer dichte lipoproteïnen (HDL). In prospectieve studies is echter geen daling van de incidentie van cardiovasculaire accidenten waargenomen met de klassieke fibraten, namelijk fenofibraat en bezafibraat, wat kan worden toegeschreven aan de inclusie van een groot aantal patiënten zonder atherogene dyslipidemie en de zwakke werking van die PPAR-agonisten. Ook zijn soms bijwerkingen gerapporteerd zoals een stijging van de serumspiegel van creatinine en homocysteïne en de leverenzymen [4, 5].

Selectieve PPAR α -modulatoren zijn ontwikkeld als alternatief voor de klassieke agonisten: ze hebben een hogere affiniteit voor de kernreceptoren, activeren die receptoren sterker en veroorzaken minder bijwerkingen [6-9]. In feite hebben de selectieve oestrogeenreceptormodulatoren (SERM's, *Selective Estrogen Receptor Modulators*) de aanzet gegeven tot de ontwikkeling van nieuwe PPAR α -liganden, selectieve PPAR α -modulatoren (SPPARMa) genoemd (**Figuur 2**). Op die manier zijn nieuwe, krachtigere agonisten ontdekt die specifiek inwerken op de betrokken organen. Ze beïnvloeden de transactivering of transrepressie van de gewenste genen en hebben geen effect op de genen die ten grondslag liggen aan bijwerkingen [10]. De ontwikkeling van SPPARMa is gebaseerd op de identificatie van selectieve modulatoren van nucleaire receptoren of SNuRM's, coactiverende of coreprimerende stoffen, met een geschikt bindingsschema. Binding leidt tot de gewenste verandering van de configuratie van de geactiveerde kernreceptor (**Figuur 3**).

Dankzij X-straalanalyse van de cokrystallijne structuren (PPAR + agonist) weten we nu beter hoe PPAR-agonisten de kernreceptoren activeren. Er zijn gemeenschappelijke activeringsmechanismen geïdentificeerd, met name het AF2-domein (activeringsfunctie 2), dat de liganddependente activering regelt via interactie met andere stoffen die de kernreceptor activeren. AF2 wordt

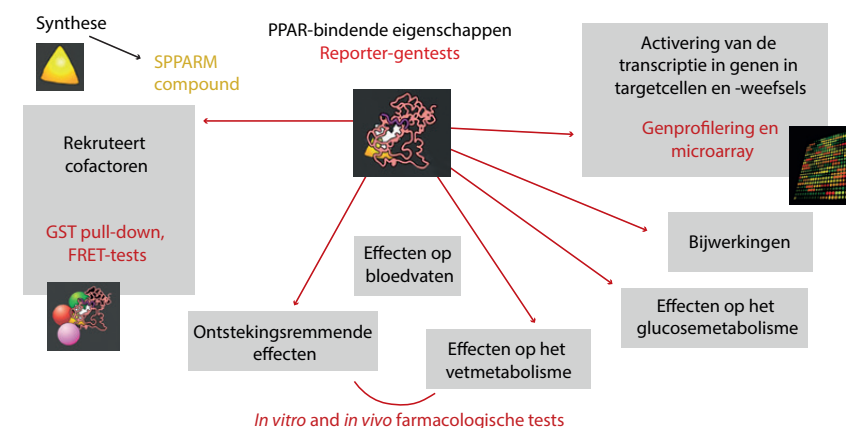
Figuur 1:

Werking en heilzame effecten van de PPAR-isovormen op de atherogenese.



Figuur 2:

Farmacologische profilering van een SPPARM.



Fruchart JC. Atherosclerosis 2009;205(1):1-8.

gestabiliseerd door fixatie van de agonisten aan de ligandbindingszak (LBP) in het ligandbindende domein van de PPAR. Die stabilisering faciliteert de rekrutering van de verschillende andere activerende stoffen. Niettegenstaande die gemeenschappelijke punten verschilt de configuratie van de LBP naargelang van het PPAR-subtype. Dat heeft tot gevolg dat de affiniteit van PPAR-agonisten voor de subtypes van de kernreceptoren kan worden beïnvloed door hun chemische structuur [11].

Binnen de honderden kandidaat-stoffen blijkt pemafibraat een veelbelovende en zeer krachtige SPPARMa (> 2.500 keer krachtiger

dan fenofibraat) **te zijn. Pemafibraat heeft de gewenste werkzaamheid en heilzame pleiotrope effecten en vertoont niet de bijwerkingen van de klassieke fibraten** [12-16]. Prof. Shimano en zijn team hebben de kristallijne structuur van het (PPAR α /LBD/pemafibraat/peptide coactivateur-1 van de steroidreceptor [SRC1])-complex geanalyseerd en hebben daarbij vastgesteld dat pemafibraat Y-vormig is en zich volledig bindt aan het LBD. Die structuur beantwoordt precies aan de vorm en de grootte van de LBP. De kristallografische analyses leren dat de chemische groepen van pemafibraat 3 plaatsen in de LBP bezetten (overeenstemmend met de Y-vormige afdruk),



terwijl fenofibraat, een lineair molecuul, zich slechts bindt aan 2 van de 3 bindingsplaatsen van de PPAR α (1, 5, 11).

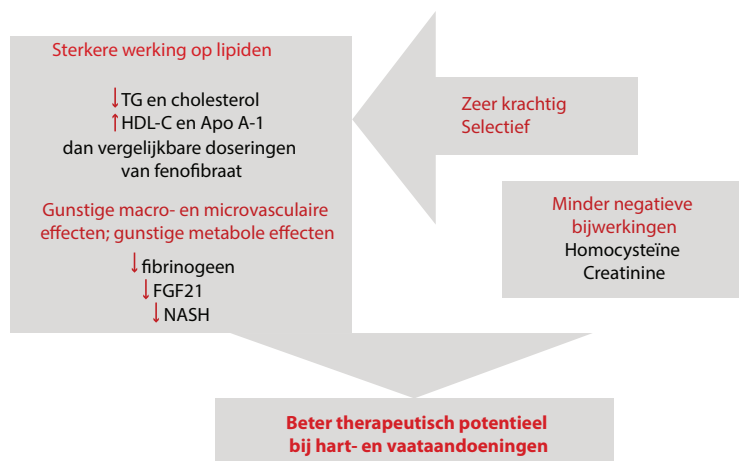
Die structurele analyses hebben aangetoond dat de configuratie van de fenoxalkylgroep van pemafibraat flexibel is in afwezigheid van SRC1. Daardoor kan het pemafibraat-PPAR-complex zich gemakkelijker aanpassen aan de structurele veranderingen die zich voordoen bij binding van verschillende andere activerende stoffen. Die onderzoeken hebben uitgewezen dat een ophoping

wordt door de ontdekking van pemafibraat, leert dat het mogelijk is een uniek, aangepast geneesmiddel te ontwikkelen naargelang van de gewenste therapeutische effecten, dat niet alleen inwerkt op de atherogene dyslipidemie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, maar ook op een rist componenten van het residuele, niet met de LDL-C samenhangende risico, meer bepaald de TRL en hun remnants, subklinische ontsteking, niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) en zelfs bepaalde microvasculaire complicaties van diabetes (**Figuur 3**).

Pemafibraat heeft ook een gunstig effect op andere componenten van een atherogene dyslipidemie: het verlaagt de VLDL-C (-43 tot -48%), **de remnantcholesterol** (-48 tot -50%), **apolipoproteïne B100 en apolipoproteïne CIII, verhoogt de HDL-C** (met 14 tot 21%) **en verlaagt het aantal kleine, dichte LDL-partikels**. In alle studies werd pemafibraat goed verdragen (geen stijging van het serumcreatinine) en correleerde de inname van pemafibraat met een daling van de leverenzymen. Pemafibraat verminderde ook de **postprandiale hyperlipidemie** en bepaalde **ontstekingsmarkers** (amyloïd A en CRP). Pemafibraat in een dosering van 0,4mg/d was even werkzaam bij Japanse patiënten met type 2-diabetes en hypertriglyceridemie ($\geq 150\text{mg/dl}$): sterke daling van de TG en de TRL. Pemafibraat verlaagde ook de **nuchtere glykemie, de insulinespiegel en de insulineresistentie** (gemeten met het HOMA-model). In een studie met een hyperinsulinemische/euglykemische clamp bij patiënten met hypertriglyceridemie en insulineresistentie verbeterde pemafibraat de glucoseabsorptie in de lever en de insulinegevoeligheid, mogelijk toe te schrijven aan een sterkere β -oxidatie van vetzuren, minder leverdisfunctie als gevolg van NASH en een toename van FGF 21. Het lijkt er dus op dat pemafibraat niet alleen de serumlipiden verlaagt, maar ook pleiotrope heilzame effecten heeft, die te danken zijn aan een selectieve activering van PPAR α (17-21).

Figuur 3:

De ideale SPPARMa tegen atherosclerose en hart- en vaatandoeningen.



van hydrofobe groepen van de residu's van de LBP de interactie tussen pemafibraat en PPAR α verbetert, wat niet het geval is met fenofibraat. Dat alles maakt dat pemafibraat, een SPPARMa, duidelijk krachtiger is dan fenofibraat, een klassieke PPAR α -agonist.

In preklinische studies is aangetoond dat pemafibraat invloed heeft op de genen die het lipoproteïenmetabolisme (VLDLR en ABCA1), de ontsteking, het aangeboren immuunsysteem (MBL2) en het energiemetabolisme (FGF21) regelen. Dat verklaart de vetverlagende en ontstekingsremmende eigenschappen van pemafibraat en het effect ervan op de glucosehomeostase en de leverfunctie. Het concept van SPPARMa, dat geïllustreerd

Pemafibraat werd ontwikkeld door de Japanse firma Kowa. **In klinische studies bij de mens is een sterke en aanhoudende daling van het aantal TRL vastgesteld bij patiënten met een atherogene dyslipidemie met of zonder type 2-diabetes. Pemafibraat verlaagt de serumtriglyceriden meer en verhoogt de HDL-C meer dan fenofibraat, maar veroorzaakt geen bijwerkingen op de nieren of de lever.** In een studie bij Japanse patiënten met een atherogene dyslipidemie (TG > 200mg/dl en HDL-C < 50mg/dl bij mannen en < 55mg/dl bij vrouwen) daalden de TG meer met pemafibraat 0,2 of 0,4mg/d (daling met ongeveer 45%) dan met fenofibraat 100mg/d.

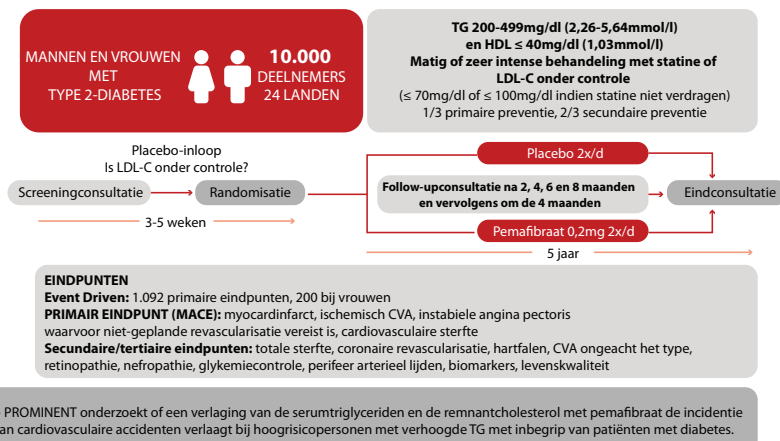
Een analyse van de samengevoegde gegevens van klinische studies bevestigt de gunstige risico-batenverhouding van pemafibraat. Volgens een analyse van 1.253 patiënten met een atherogene dyslipidemie in 6 klinische studies (van wie er 677 een statine kregen) verlaagde pemafibraat 0,4mg/d de TG met ongeveer 50%, ongeacht de inname van een statine, en verlaagde het de TG bij > 95% van de patiënten (19). In die meta-analyse daalde de remnantcholesterol in dezelfde mate (~50%) met pemafibraat. De PROVIDE-studie bevestigt de werkzaamheid en de veiligheid van pemafibraat in een dosering van 0,2 of 0,4mg/d op lange termijn (52 weken) bij patiënten met type 2-diabetes en hypertriglyceridemie. De daling van de TG en de remnantcholesterol met circa 50% bleef

Figuur 4:

Concept van de PROMINENT-studie (incidentie van nieuwe cardiovasculaire accidenten).

Bewijs van oorzakelijk verband: PROMINENT

PROMINENT: studieopzet



Pradhan AD, et al. Am Heart J 2018;206:80-93.

gehandhaafd gedurende de hele follow-up en dat was ook zo wat de nuchtere insulinespiegel en de insulineresistentie (HOMA) betreft.

De behandeling met pemafibraat verbeterde de leverfunctietests (alanineaminotransferase en γ-glutamyltransferase) en ging niet gepaard met een klinisch significante stijging van het CK-gehalte of het serumcreatinine. Dat bevestigt het gunstige veiligheidsprofiel van die SPPARMa. Pemafibraat wordt in de

lever gemetaboliseerd en in de gal uitgescheiden. Het kan dan ook in alle veiligheid worden voorgeschreven bij patiënten met nierinsufficiëntie, wat de klinische studies trouwens bevestigen. Pemafibraat wordt over het algemeen goed verdragen en is veilig voor de nieren en de lever, ook bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (15, 20). Er treden geen interacties op tussen pemafibraat en statines. Pemafibraat is goedgekeurd en wordt sinds

2018 in de handel gebracht in Japan onder de naam Parmodia® voor de behandeling van hyperlipidemie met inbegrip van familiale hyperlipidemie (22).

Aangezien die SPPARMa gunstige invloed heeft op het lipoproteïenmetabolisme en de ontsteking, zou pemafibraat **een extra therapeutisch potentieel kunnen hebben bij NAFLD/NASH** gezien de veelbelovende resultaten in experimentele modellen van NASH en de langdurige daling van de leverenzymen die is waargenomen in klinische studies (20). Momenteel loopt een klinische studie met pemafibraat bij patiënten met NAFLD (NCT03350165).

De **PROMINENT-studie** (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes* - NCT03071692) is een grootschalige **internationale studie** die nagaat of inname van die **SPPARMa in combinatie met een statine de incidentie van cardiovasculaire accidenten** (myocardiinfarct, CVA, cardiovasculaire sterfte en coronaire revascularisatie) **verlaagt bij type 2-diabetespatiënten met een atherogene dyslipidemie (Figuur 4)**. Die studie (einde follow-up voorzien voor mei 2022) zal leren of die nieuwe farmacotherapeutische categorie met pemafibraat als best ontwikkelde vertegenwoordiger het residuele cardiovasculaire risico verlaagt (23).

Referenties

- Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptor ? modulators (SPPARMa): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor ?-agonists. Cardiovasc Diabetol. 2013;12:82.
- Nordstgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016;118:547-63.
- Nordstgaard BG, Hermans MP, Fruchart JC. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. Residual Risk Reduction Initiative - R3i Foundation ed. 2021. pp 96. www.r3i.org
- Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia. 2011;54:280-90.
- Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, et al. The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator [SPPARMa] paradigm: conceptual framework and therapeutic potential: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation. Cardiovasc Diabetol 2019;18:71.
- Yamazaki Y, Abe K, Toma T, et al. Design and synthesis of highly potent and selective human peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists. Bioorg Med Chem Lett. 2007;17:4689-93.
- Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPARα modulator (SPPARMa), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. Atherosclerosis. 2016;249:36-43.
- Fruchart JC. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. Cardiovasc Diabetol. 2017;16:124.
- Kawasaki M, Kambe A, Yamamoto Y, et al. Elucidation of molecular mechanism of a Selective PPARα Modulator, Pemafibrate, through combinational approaches of X-ray crystallography, thermodynamic analysis, and first-principle calculations. Int J Mol Sci. 2020;21:361.
- Lewis JS, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): mechanisms of anticarcinogenesis and drug resistance. Mutat Res. 2005;591:247-63.
- Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, et al. Molecular association model of PPARα and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARMa. Biochem Biophys Res Commun. 2018;499:239-45.
- Hennuyer N, Duplan I, Paquet C, et al. The novel selective PPARα modulator [SPPARMa] pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2016;249:200-8.
- Yamashita S, Arai H, Yokote K, Araki E, Suganami H, Ishibashi S; K-877 Study Group. Effects of pemafibrate (K-877) on cholesterol efflux capacity and postprandial hyperlipidemia in patients with atherogenic dyslipidemia. J Clin Lipidol 2018;12:1267-79.
- Yokote K, Yamashita S, Arai H, et al. Long-term efficacy and safety of pemafibrate, a novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-? Modulator (SPPARMa), in dyslipidemic patients with renal impairment. Int J Mol Sci. 2019;20.
- Fruchart JC, Hermans MP, Fruchart-Najib J. Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulators (SPPARMa): new opportunities to reduce residual cardiovascular risk in chronic kidney disease? Curr Atheroscler Rep. 2020;22:43.
- Fruchart JC, Hermans MP, Fruchart-Najib J, Kodama T. Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulators (SPPARMa) in the metabolic syndrome: is pemafibrate light at the end of the tunnel? Current Atherosclerosis Reports 2021;23:3.
- Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Effects of pemafibrate, a novel selective PPARα modulator, on lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes and hypertriglyceridemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Diabetes Care. 2018;41:538-46.
- Araki E, Yamashita S, Arai H, et al. Efficacy and safety of pemafibrate in people with type 2 diabetes and elevated triglyceride levels: 52-week data from the PROVIDE study. Diabetes Obes Metab. 2019;21:1737-44.
- Yamashita S, Arai H, Yokote K, et al. Efficacy and safety of pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor ? modulator (SPPARMa): pooled analysis of phase 2 and 3 studies in dyslipidemic patients with or without statin combination. Int J Mol Sci. 2019;20:706.
- Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, et al. Pemafibrate, a selective PPARα modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content. Sci Rep. 2020;10:7818.
- Matsuba I, Matsuba R, Ishibashi S, et al. Effects of a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor-? modulator, pemafibrate, on hepatic and peripheral glucose uptake in patients with hypertriglyceridemia and insulin resistance. J Diabetes Invest. 2018;9:1323-32.
- Blair HA. Pemafibrate: first global approval. Drugs 2017;77:1805-10.
- Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. Am Heart J. 2018;206:80-93.