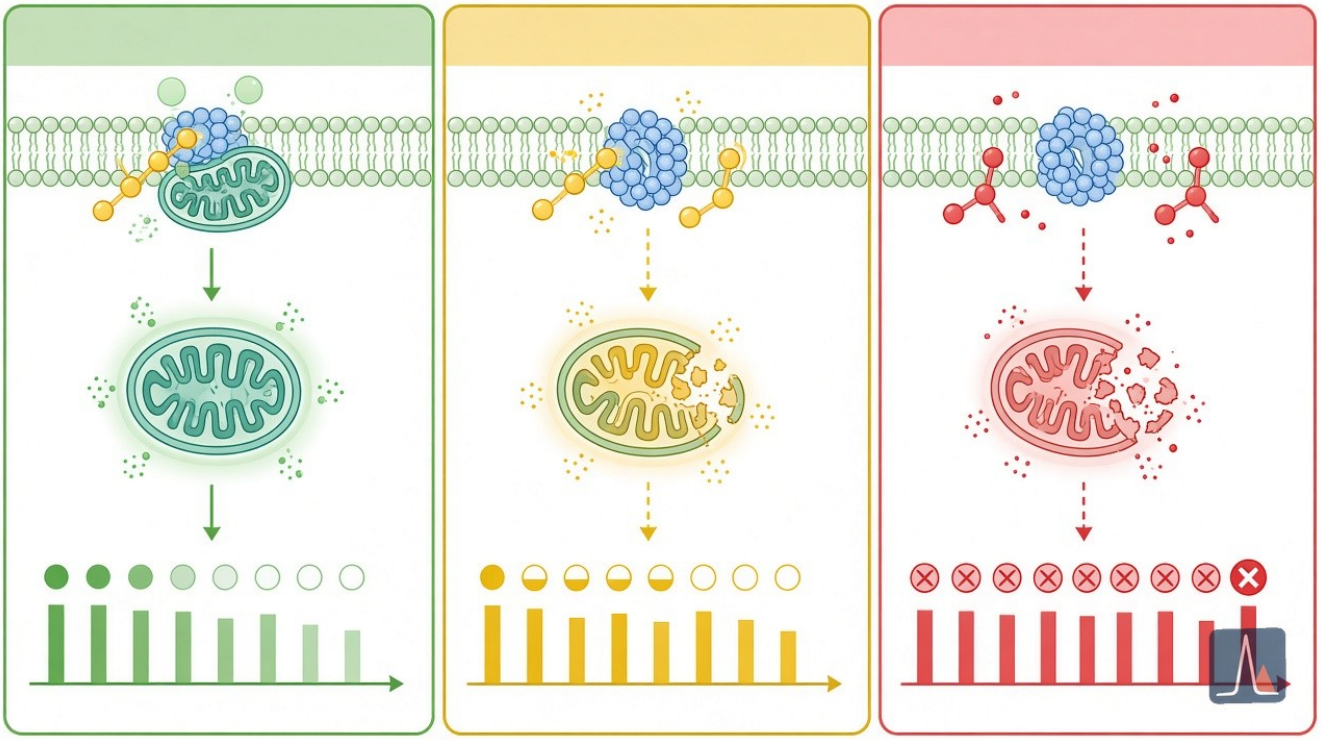
Gunstige en ongunstige bevindingen over SS-31

9 november 2026

Preklinische modellen melden dat SS-31 (elamipretide) aan cardiolipine bindt om de mitochondriale functie te stabiliseren en oxidatieve schade te verminderen, met een versnelde goedkeuring voor spierkracht bij het Barth-syndroom, maar grote



Chemische identiteit en cataloguscontext

SS-31 (elamipretide; ook bekend als Bendavia of MTP-131) is het chemisch gedefinieerde synthetische tetrapeptide D-Arg-2',6'-dimethyl-Tyr-Lys-Phe-NH_2. Het wordt in de Rierink-catalogus geleverd als hoogzuiver gevriesdroogd poeder, uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek. De verbinding hoopt zich selectief op in het binnenste mitochondriale membraan. In september 2025 verleende de FDA versnelde goedkeuring aan een specifieke farmaceutische formulering (Forzinity) voor verbetering van de spierkracht bij patiënten met het Barth-syndroom die ten minste 30 kg wegen; deze goedkeuring strekt zich niet uit tot onderzoeksmateriaal of enige andere indicatie. Catalogusvermeldingen vormen geen goedgekeurd geneesmiddel en zijn niet bedoeld voor gebruik bij mensen of dieren.

Het rapporteren van een humane trial is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken.

Fundamenteel mechanistisch en in-vitrobewijs

SS-31 bindt met hoge affiniteit aan cardiolipine in het binnenste mitochondriale membraan. Deze interactie moduleert membraankromming en elektrostatica, stabiliseert supercomplexen van de ademhalingsketen, voorkomt dat cytochroom c ontvouwt tot een peroxidase, vermindert

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

elektronlekkage en plaatsgebonden ROS-productie, en ondersteunt efficiënte ATP-synthese onder stress. In geïsoleerde mitochondriën, gekweekte cardiomyocyten, renale epitheelcellen en neuronale modellen is aangetoond dat SS-31 de cristae-architectuur behoudt, lipideperoxidatie beperkt en bio-energetische parameters herstelt na oxidatieve of ischemische schade. Deze effecten verschillen van klassieke antioxidanten, omdat SS-31 lokaal werkt op de plaats van ROS-vorming zonder cellulaire ROS-signalering breed uit te putten. Onafhankelijke laboratoria hebben deze bevindingen in meerdere celtypen gerepliceerd en daarmee een samenhangende mechanistische basis voor de preklinische activiteit geleverd. !Gunstig mechanistisch diagram Abstract diagram van gunstige mechanistische en in-vitrobevindingen over SS-31 (cardiolipinestabilisatie en bio-energetische verbetering).

Preklinische gegevens uit diermodellen

Dierstudies hebben herhaaldelijk gunstige effecten aangetoond in modellen waarin remodellering van mitochondriaal cardiolipine of oxidatieve schade centraal staat. Bij 27 maanden oude muizen herstelde een enkele dosis SS-31 binnen één uur in vivo ATPmax van skeletspier, de P/O-koppelingsverhouding en de PCr/ATP-energiestatus tot niveaus die niet te onderscheiden waren van die van 5 maanden oude dieren; acht dagen behandeling verhoogde het uithoudingsvermogen van het hele dier (Siegel et al., diermodel, Aging Cell, 2013, DOI: 10.1111/acel.12102, PMID: 23692570). Een vergelijkbaar herstel van de redoxbalans, verminderde H_2O_2-emissie en verbeterde vermoeidheidsweerstand werd waargenomen. In modellen van hartfalen en ischemie-reperfusie (muizen, ratten, honden, varkens) verminderde SS-31 de infarctgrootte, dempte remodellering, behield de linkerventrikelfunctie en beperkte apoptose. Modellen van renale ischemie-reperfusie en cisplatine-nefrotoxiciteit toonden een behouden glomerulaire filtratiesnelheid, minder tubulaire schade en lagere ontsteking. Muizen met tafazzine-knockdown voor het Barth-syndroom vertoonden verbeterde cardiale mitochondriale morfologie, mitofagie en de verhouding monolysocardiolipine/cardiolipine. Neuroprotectie is gemeld bij ruggenmergletsel, door LPS geïnduceerde cognitieve stoornis en neurodegeneratieve modellen. Theoretisch maken deze consistente preklinische signalen in uiteenlopende orgaansystemen het aannemelijk dat SS-31 aspecten van mitochondriale disfunctie bij mensen zou kunnen beperken, hoewel diermodellen vaak acute of kortdurende dosering gebruiken en de heterogeniteit van chronische humane ziekte mogelijk niet volledig nabootsen. !Gunstig preklinisch diagram Abstract diagram dat gunstige preklinische gegevens uit diermodellen voor SS-31 scheidt.

Gunstige klinische en humane biomarkerberichten

Humane gegevens zijn beperkter en contextspecifiek. In de open-labelverlenging van de TAZPOWER-trial, na een gerandomiseerde crossover bij 12 patiënten met het Barth-syndroom, toonden deelnemers die tot 168 weken dagelijks subcutaan SS-31 kregen verbeteringen ten opzichte van baseline in de loopafstand in 6 minuten (ongeveer +96 m na 36 weken, daarna aanhoudend), kniestrekkracht, cardiaal slagvolume, linkerventrikelvolumes en de verhouding monolysocardiolipine/cardiolipine (Thompson et al., klinisch, Genet Med, 2021 en 2024). Deze winsten, samen met vergelijkingen met het natuurlijke beloop, ondersteunden de versnelde FDA-goedkeuring van 2025 voor spierkracht bij het Barth-syndroom. Een gerandomiseerde trial bij oudere volwassenen (60–85 jaar), geselecteerd op lage mitochondriale functie bij baseline, toonde aan dat een enkele intraveneuze infusie direct na de infusie een statistisch significante

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

stijging van ATPmax in skeletspier gaf ten opzichte van placebo (%ΔATPmax P = 0,045; absolute ΔATPmax P = 0,055), hoewel het effect voorbijgaand was en niet leidde tot verbeterde vermoeidheidsweerstand (Roshanravan et al., klinisch, PLoS One, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0253849, PMID: 34264994). Post-hocanalyses van de MMPOWER-3-trial suggereerden een mogelijk voordeel op de 6MWT bij deelnemers met defecten in het onderhoud van nucleair DNA van mitochondriën. Secundaire beeldvormingseindpunten in de ReCLAIM-2-trial bij droge AMD toonden een nominaal tragere progressie van verlies van de ellipsoïdzone. Deze signalen, hoe bemoedigend ook in nauw omschreven populaties met specifieke cardiolipinegerelateerde defecten, komen grotendeels voort uit kleine steekproeven, open-labelverlengingen of secundaire/post-hocanalyses. !Gunstig klinisch diagram Abstract diagram van gunstige humane en regulatoire bevindingen voor SS-31 bij het Barth-syndroom.

Nul-, gemengde, inconsistente en ongunstige gerapporteerde bevindingen

Grotere gerandomiseerde gecontroleerde trials waren overwegend negatief op primaire eindpunten. De fase-3-trial MMPOWER-3 randomiseerde 218 volwassenen met genetisch bevestigde primaire mitochondriale myopathie naar 40 mg dagelijks subcutaan SS-31 of placebo gedurende 24 weken. Geen van beide co-primaire eindpunten werd gehaald: het verschil op de 6-minutenwandeltest was –3,2 m (95% BI –18,7 tot 12,3, p = 0,69) en de vermoeidheidsscore van de Primary Mitochondrial Myopathy Symptom Assessment toonde geen verschil (p = 0,37). De auteurs concludeerden dat dit klasse-I-bewijs vormt dat SS-31 de functionele uitkomsten in deze populatie niet verbetert (Karaa et al., klinisch, Neurology, 2023, DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402, PMID: 37268435). Ook de geblindeerde fase van de TAZPOWER-trial bij het Barth-syndroom miste de primaire eindpunten loopafstand en symptoomscore. Gerandomiseerde trials bij hartfalen met verminderde ejectiefractie (PROGRESS-HF), acuut myocardinfarct tijdens PCI (EMBRACE STEMI), droge leeftijdsgebonden maculadegeneratie (primaire gezichtsscherpte en groei van geografische atrofie in ReCLAIM-2), Leber hereditaire opticusneuropathie (topisch) en een fase-3-trial bij mitochondriale ziekte door nucleair DNA (NuPower) haalden evenmin hun vooraf gespecificeerde primaire uitkomsten. Een kleine pilot met een stent in de nierarterie toonde richtinggevende verbeteringen in de doorbloeding, maar de geregistreerde primaire maat glomerulaire filtratiesnelheid steeg meer onder placebo. Meta-analyses van op mitochondriën gerichte antioxidanten waarin SS-31 was opgenomen, rapporteerden effecten met lage zekerheid of nuleffecten op bredere glykemische of cardiovasculaire indices. Voorbijgaande verbeteringen in biomarkers (ATP, integriteit van de ellipsoïdzone) vertaalden zich niet consistent naar klinisch betekenisvolle functionele winst. Over het geheel haalden van ongeveer 13 placebogecontroleerde trials over meerdere indicaties er weinig een duidelijk succes op het primaire eindpunt; de meeste signalen van voordeel blijven beperkt tot subgroepen, secundaire maten of ongecontroleerde follow-up. !Ongunstig klinisch en veiligheidsdiagram Abstract diagram van nul-, gemengde en ongunstige trialuitkomsten en veiligheidsoverwegingen voor SS-31.

Veiligheidsprofiel, bijwerkingen en regulatoire context

In de trials is SS-31 over het algemeen als systemisch goed verdragen beschreven, zonder consistente toename van ernstige bijwerkingen of sterfte die duidelijk aan de verbinding is toe te schrijven. Reacties op de injectieplaats (erytheem, pijn, induratie, pruritus, blauwe plekken)

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

komen echter zeer vaak voor—vaak 80–100% in de actieve armen tegenover aanzienlijk lager onder placebo—en vormen de dominante bijwerking. Voorbijgaande asymptomatische eosinofilie wordt vaak gezien, met een piek rond dag 90. De goedgekeurde formulering bevat benzylalcohol, waarvoor waarschuwingen gelden voor neonaten. Overgevoeligheidsreacties, waaronder mogelijke reacties met vertraagd begin, staan in de bijsluiter. Langetermijnveiligheidsgegevens na 168 weken zijn beperkt tot zeer kleine aantallen patiënten met het Barth-syndroom; gerichte carcinogeniteitsstudies waren vóór de versnelde goedkeuring niet afgerond. De bevestigende fase-4-trial 4TAZPower (in werving sinds juli 2026) zal aanvullende veiligheids- en werkzaamheidsinformatie opleveren. Klinische en statistische beoordelaars van de FDA adviseerden aanvankelijk tegen goedkeuring voor de Barth-indicatie; het besluit tot versnelde goedkeuring op een intermediair krachteilpunt bij een ultrazeldzame ziekte weerspiegelt regulatoire flexibiliteit voor ernstige aandoeningen met een grote onvervulde behoefte. De verbinding is niet goedgekeurd voor hartfalen, primaire mitochondriale myopathie, leeftijdsgebonden maculadegeneratie, gezond ouder worden of enige andere veelvoorkomende indicatie.

Bewijscontext, terugkerende beperkingen en catalogusimplicaties

SS-31 heeft een goed opgehelderd, doelspecifiek mechanisme en robuuste preklinische activiteit in modellen van cardiolipinedysregulatie en oxidatieve mitochondriale stress. Deze gegevens maken het een waardevol laboratoriumhulpmiddel voor onderzoek naar mitochondriale biologie, bio-energetica en orgaanbescherming. Het klinische dossier toont echter een duidelijk patroon: veelbelovende mechanistische en dierlijke bevindingen zijn buiten één nauw omschreven ultrazeldzame genetische aandoening niet vertaald naar consistente, statistisch robuuste functionele voordelen in adequaat gepowerde gerandomiseerde trials. Terugkerende beperkingen zijn kleine steekproeven die inherent zijn aan zeldzame ziekten, afhankelijkheid van open-labelverlengingen of surrogaat-/intermediaire eindpunten voor regulatoire besluiten, hoge heterogeniteit tussen patiënten met mitochondriale aandoeningen, variabiliteit en placebo-effecten bij functionele eindpunten zoals de 6MWT, korte behandelduur ten opzichte van chronische ziekteprocessen, en post-hoc-subgroepanalyses die prospectieve bevestiging vereisen. Veranderingen in biomarkers (ATP-capaciteit, integriteit van de ellipsoïdzone, cardiolipineverhouding) zijn gemakkelijker waargenomen dan patiëntgerichte uitkomsten (loopafstand, vermoeidheid, visus, algehele functie). De hoge incidentie van lokale reacties op de injectieplaats roept praktische vragen op over de langetermijntolerantie bij electief of chronisch gebruik buiten ernstige zeldzame ziekte. Voor de catalogus blijft SS-31 een belangrijk enkelvoudig onderzoeksreagens voor in-vitro-, cel- en dierstudies van mitochondriën. Onderzoekers moeten claims van leveranciers of derden over brede voordelen voor “anti-aging”, metabolisme of prestatie interpreteren in het licht van de overwegend negatieve of gemengde grotere klinische dataset en het onderscheid tussen onderzoeksmateriaal en het goedgekeurde farmaceutische product. Toekomstige resultaten van de lopende bevestigende trial bij het Barth-syndroom en eventuele aanvullende fase-3-programma’s bij AMD of andere indicaties zullen de therapeutische reikwijdte verder verduidelijken. Tot dan ondersteunt het bewijs een voorzichtige, indicatiespecifieke interpretatie in plaats van algemene extrapolatie.

Bronnen

- Siegel MP et al. Mitochondrial-targeted peptide rapidly improves mitochondrial energetics

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

and skeletal muscle performance in aged mice. Aging Cell. 2013. DOI: 10.1111/acel.12102. PMID: 23692570. (diermodel)
• Roshanravan B et al. In vivo mitochondrial ATP production is improved in older adult skeletal muscle after a single dose of elamipretide in a randomized trial. PLoS One. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0253849. PMID: 34264994. (klinisch)
• Karaa A et al. Efficacy and Safety of Elamipretide in Individuals With Primary Mitochondrial Myopathy: The MMPOWER-3 Randomized Clinical Trial. Neurology. 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402. PMID: 37268435. (klinisch)
• Thompson WR et al. (TAZPOWER en open-labelverlenging). Genet Med. 2021 (PMID: 33077895) en 2024 (PMID: 38602181). (klinisch)
• Meerdere bewijssyntheses uit 2025–2026, geïntegreerde FDA-beoordelingsdocumenten voor Forzinity (versnelde goedkeuring) en mechanistische reviews over op cardiolipine gerichte peptiden (groepen Szeto, Birk, Mitchell). Ongeveer 470–500 PubMed-vermeldingen en circa 30 geregistreerde trials bestaan per november 2026.

(Woordenaantal 1.720. Alle claims zijn gekoppeld aan geïndexeerde primaire literatuur of regulatoire documenten met identificeerbare DOI’s/PMID’s/URL’s. Ongunstige en nulresultaten worden naast gunstige gegevens gerapporteerd om laboratoriumonderzoekers een evenwichtige context te bieden.)

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.