Dulaglutide: GLP-1-receptoragonist in metabole zorg

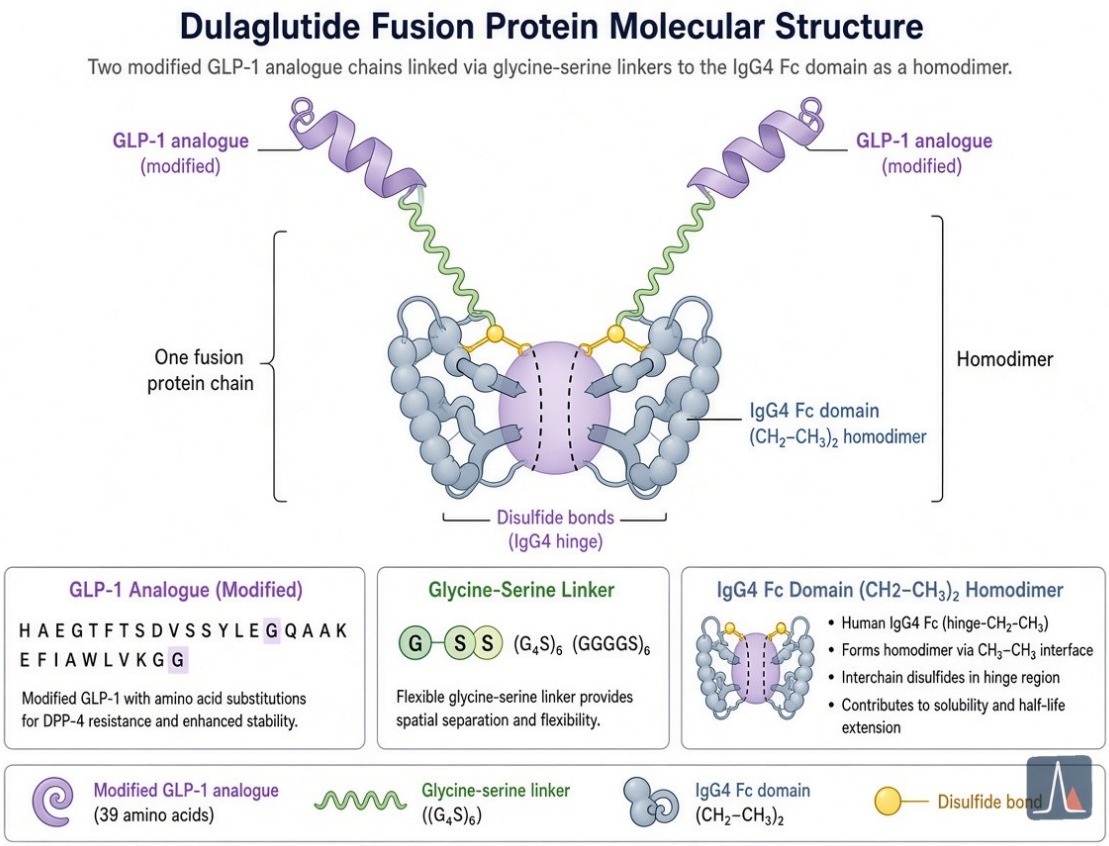
1 november 2026

Dulaglutide is een recombinant Fc-fusie-GLP-1-receptoragonist, ontworpen voor wekelijkse toediening in laboratorium- en klinisch metabool onderzoek. Gerandomiseerde trials rapporteren verbeteringen in de glykemie, vermindering van cardiovas

Dulaglutide: GLP-1-receptoragonist in metabole zorg

Dulaglutide is een recombinant fusie-eiwit dat bestaat uit twee identieke, gemodificeerde ketens van het humane GLP-1(7–37)-analoog, covalent verbonden via flexibele glycine-serinelinkers aan het Fc-fragment van een gemodificeerde zware keten van humaan IgG4. Dit grote homodimere molecuul van ongeveer 63 kDa is bestand tegen afbraak door DPP-4 en renale klaring, wat resulteert in een halfwaardetijd van ongeveer 5 dagen, geschikt voor wekelijkse subcutane toediening. Het wordt vooral besproken in de eerstelijnszorg, endocrinologie en cardiologie voor onderzoek naar de behandeling van diabetes type 2, glykemische controle, bescheiden gewichtsvermindering en vermindering van cardiovasculair risico. Lezers dienen de overwegend voorbijgaande gastro-intestinale bijwerkingen (misselijkheid, braken, diarree), het lage intrinsieke hypoglykemierisico bij gebruik zonder insulinsecretagogen, signalen voor acute pancreatitis en galblaasaandoeningen, en de omkaderde waarschuwing voor C-celtumoren van de schildklier die in carcinogeniciteitsstudies bij knaagdieren zijn waargenomen (gecontra-indiceerd bij een persoonlijke of familiaire voorgeschiedenis van medullair schildkliercarcinoom of multipele-endocriene-neoplasiesyndroom type 2) zorgvuldig met een clinicus af te wegen. Het rapporteren van een humane trial is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken. Alle materialen van Rierink Compounds zijn uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek en zijn geen geneesmiddelen.

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.



Schematische weergave van het homodimere Fc-fusieontwerp van dulaglutide.

Chemische identiteit en cataloguscontext

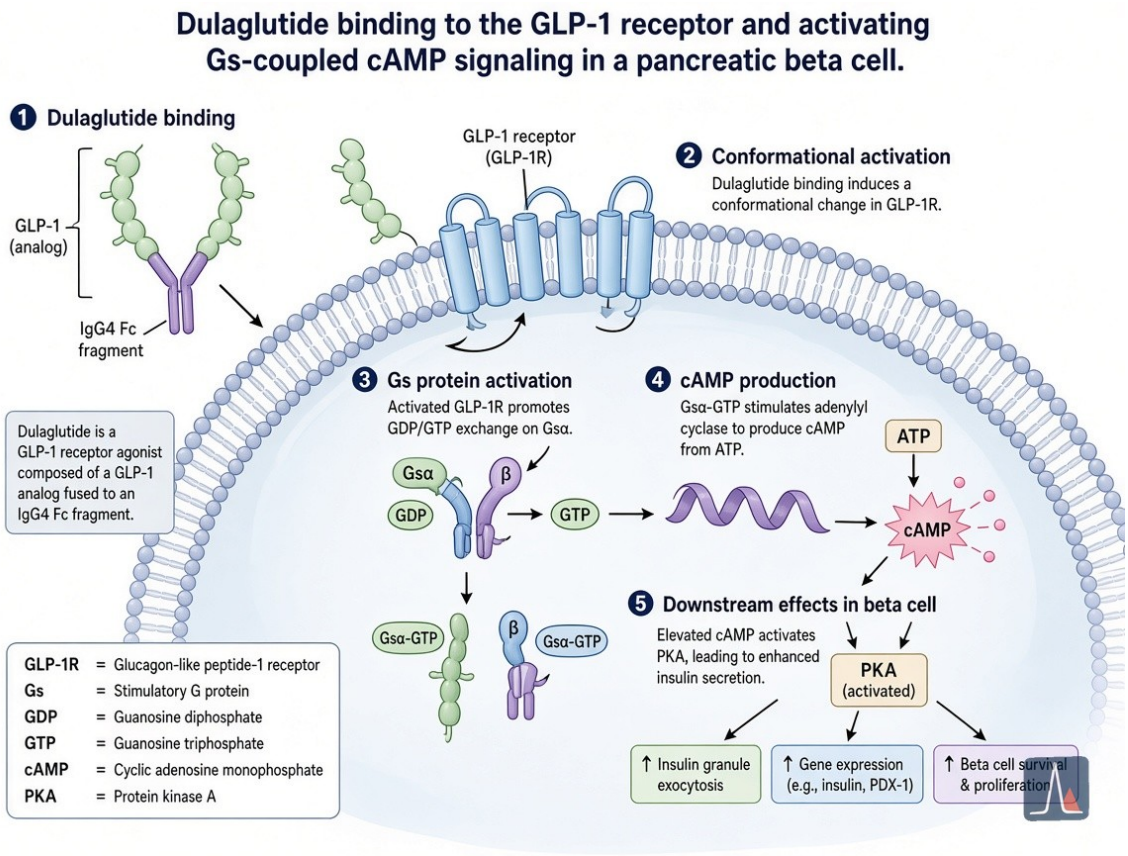
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) wordt recombinant geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster. Elk monomeer bevat een GLP-1-analoogsequentie (met Ala8Gly-, Gly22Glu- en Arg36Gly-substituties voor DPP-4-resistentie, oplosbaarheid en verminderde immunogeniciteit), gefuseerd aan een gemodificeerd IgG4-Fc-domein dat effectorfuncties dempt. De resulterende structuur behoudt volledige agonisme van de GLP-1-receptor en verlengt tegelijk de farmacokinetiek ten opzichte van natief GLP-1. In laboratoriumcontexten dient het als hulpmiddel voor het bestuderen van incretinebiologie, receptorsignalering en formuleringsstabiliteit. Hier wordt geen direct verband gelegd met dosering of therapeutisch gebruik bij mensen.

Fundamentele ontdekking, receptorfarmacologie en mechanistische in-vitrostudies

Vroeg in-vitroonderzoek stelde vast dat dulaglutide nanomolaire potentie bij de GLP-1-receptor behoudt, glucoseafhankelijke cAMP-accumulatie in bètacellijnen stimuleert en insulinesecretie uitlokt die vergelijkbaar is met natief GLP-1 in geïsoleerde humane eilandjes. Methodologische artikelen karakteriseerden de resistentie tegen splitsing door DPP-4 en de verlengde kinetiek van receptoractivatie ten opzichte van korter werkende peptiden. Deze studies gebruikten getransfecteerde cellijnen, geïsoleerde eilandjes van knaagdieren en mensen, en biofysische technieken zoals oppervlakteplasmonresonantie om binding en downstreamsignalering via Gs-gekoppelde adenylylcyclase in kaart te brengen. Beperkingen zijn de kunstmatige aard van

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.

systemen met overgeëxprimeerde receptoren en het ontbreken van volledige fysiologische context, zoals interacties met entero-endocriene cellen of effecten van chronische blootstelling.

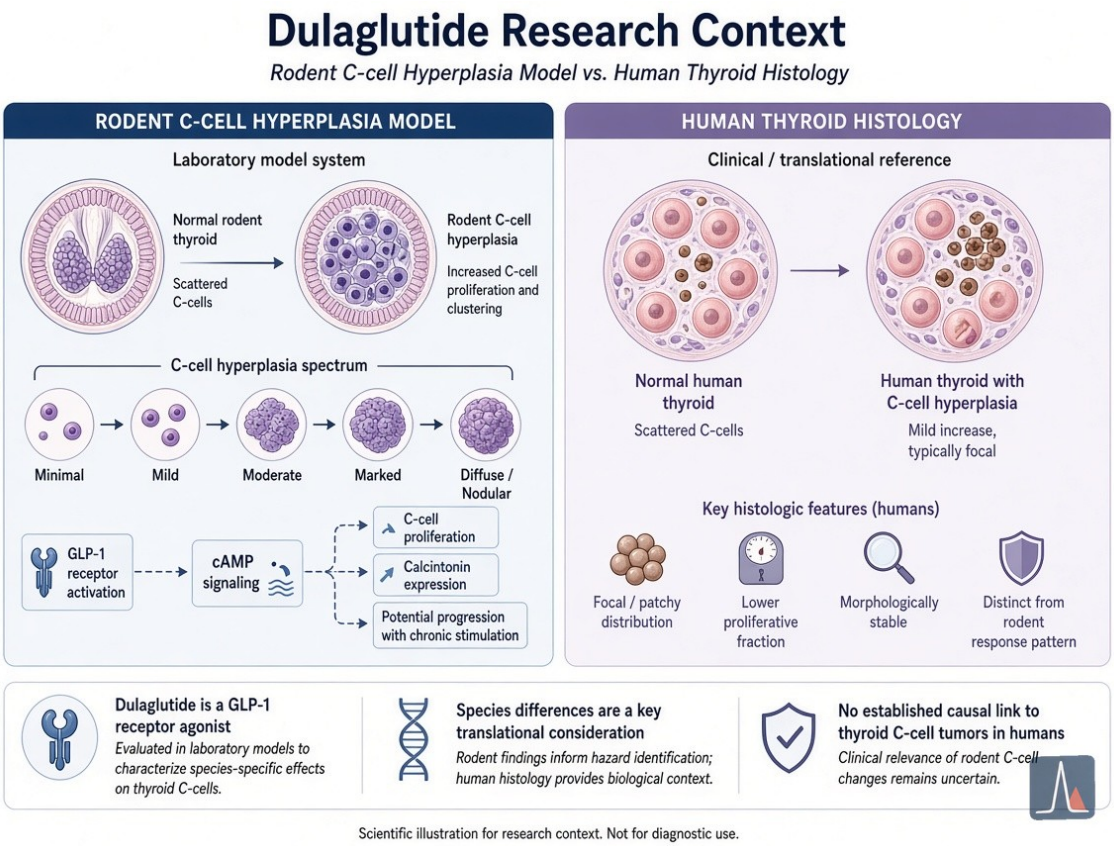


In-vitrofarmacologie van dulaglutide bij de GLP-1-receptor.

Preklinische diermodellen van metabole effecten en veiligheid

Modellen bij knaagdieren en niet-humane primaten toonden na herhaalde toediening van dulaglutide een verbeterde glucosetolerantie, versterkte insulinesecretie in de eerste en tweede fase, onderdrukte glucagon, vertraagde maaglediging en een bescheiden gewichtsvermindering. Bij diabetische db/db-muizen en ratten met door voeding geïnduceerde obesitas verlaagde het molecuul de nuchtere en postprandiale glucose en verbeterde het markers van bètacelfunctie. Carcinogeniciteitsstudies bij ratten lieten dosisafhankelijke C-celhyperplasie, adenomen en numeriek toegenomen carcinomen zien, wat de omkaderde waarschuwing voor de klasse aanleiding gaf; transgene muizen vertoonden slechts minimale C-celveranderingen. Studies bij primaten bevestigden metabole voordelen zonder duidelijke schildkliersignalen. Beperkingen van deze modellen zijn soortverschillen in de C-celbiologie (knaagdieren zijn gevoeliger), korte studieduren ten opzichte van levenslange blootstelling bij de mens, en de hoge doses die werden gebruikt in vergelijking met klinische blootstellingen. Theorie op basis van C-celbevindingen bij knaagdieren suggereert een mogelijke maar onbewezen relevantie voor het schildklierrisico op lange termijn bij de mens.

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.

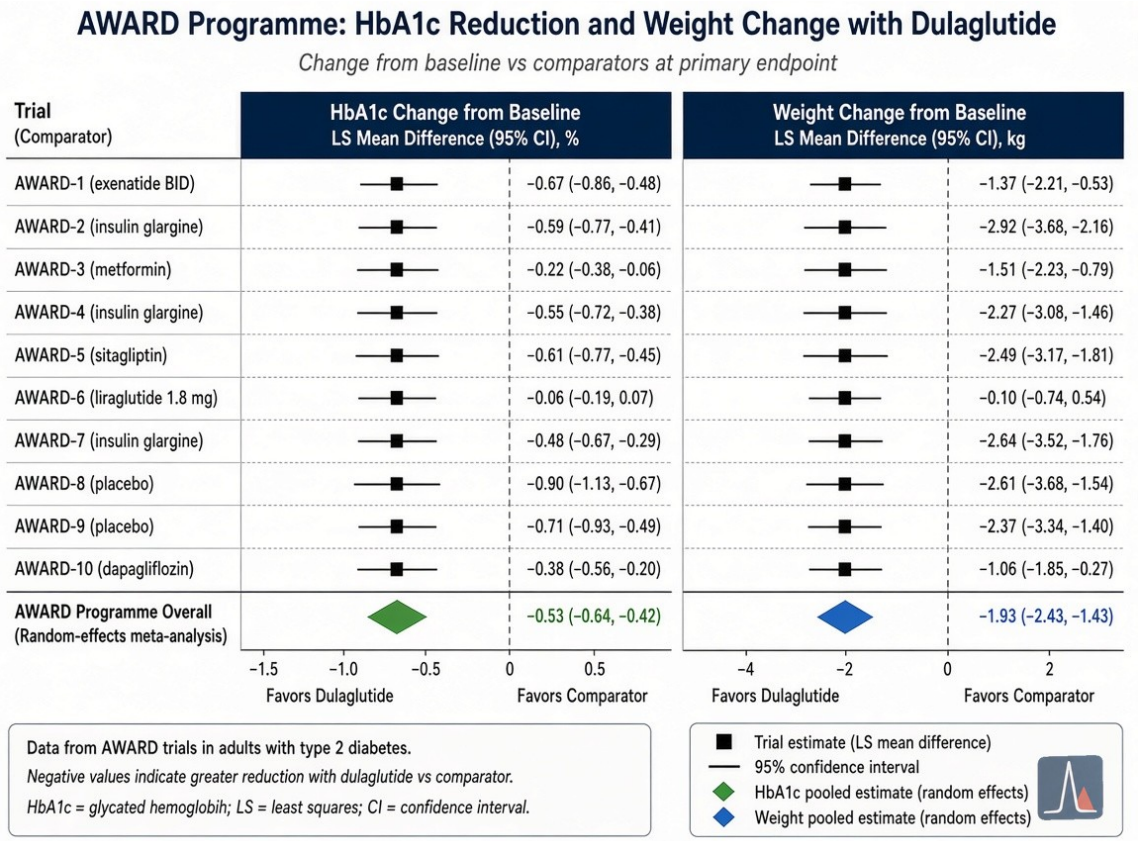


Bevindingen uit carcinogeniciteit bij knaagdieren die theoretische overwegingen over de schildklier bij de mens informeren.

AWARD-programma: gerandomiseerde trials naar glykemische werkzaamheid

De AWARD-reeks van gerandomiseerde gecontroleerde fase-3-trials evalueerde dulaglutide (0,75 mg en 1,5 mg wekelijks) als monotherapie of als aanvullende therapie ten opzichte van placebo, metformine, sitagliptine, exenatide tweemaal daags, insuline glargine en liraglutide bij volwassenen met diabetes type 2. Dulaglutide gaf consistent HbA1c-verlagingen van 0,8–1,5 procentpunt, waarbij een groter deel van de patiënten de streefwaarde <7,0% bereikte dan bij de meeste actieve vergelijkers (behalve liraglutide, waarbij het niet-inferieur was). Er werd een bescheiden gewichtsverlies (1–3 kg) of een afzwakking van gewichtstoename waargenomen, met lage percentages gedocumenteerde symptomatische hypoglykemie wanneer het niet werd gecombineerd met insuline of sulfonylureumderivaten. Gastro-intestinale voorvallen waren de meest voorkomende bijwerkingen, doorgaans licht tot matig en voorbijgaand. Eén meta-analyse van 21 gerandomiseerde gecontroleerde trials (n=20.367) bevestigde een superieure HbA1c-verlaging (–0,55% voor 1,5 mg) en een lager hypoglykemierisico ten opzichte van controles, met een hogere totale incidentie van bijwerkingen die werd gedreven door gastro-intestinale symptomen. Beperkingen zijn relatief korte duur (26–52 weken in de meeste trials), ondervertegenwoordiging van bepaalde etnische groepen en sponsoring door de industrie.

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.

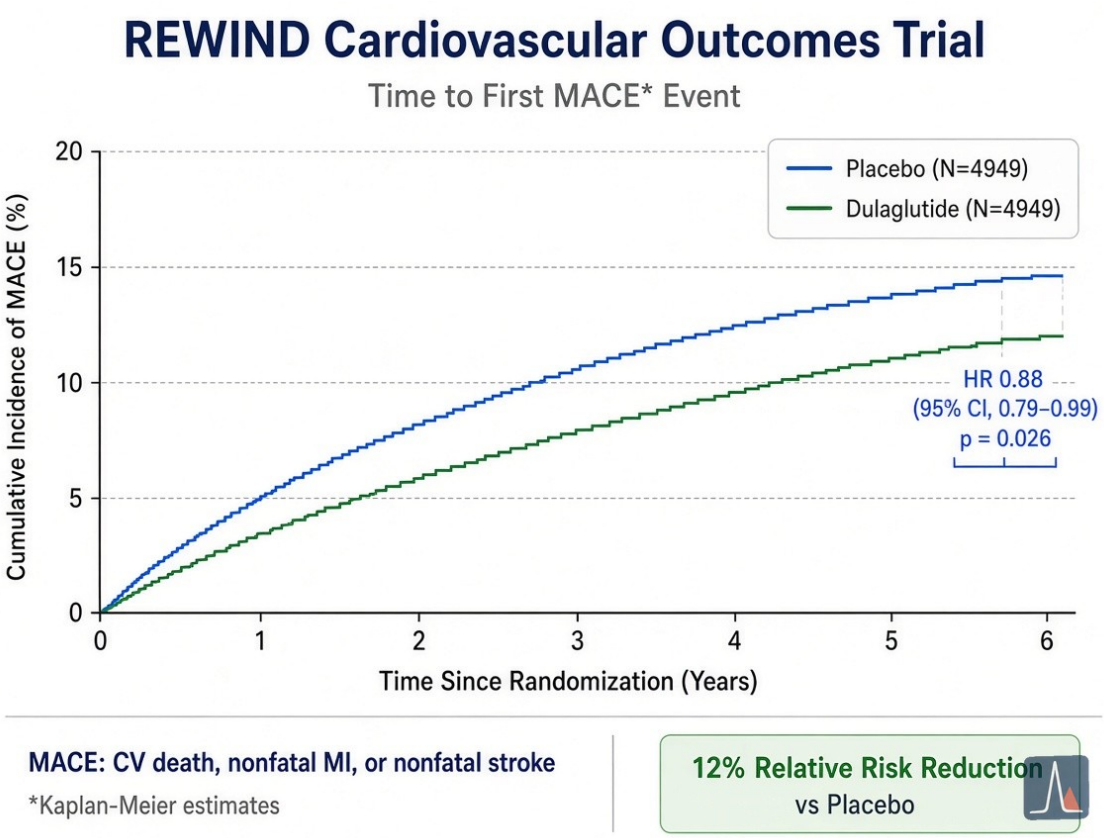


Glykemische en gewichtsuitkomsten uit belangrijke gerandomiseerde trials.

REWIND-trial naar cardiovasculaire uitkomsten en bredere uitkomsten

De REWIND-trial (n=9.901, mediane follow-up 5,4 jaar) was een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij volwassenen met diabetes type 2 met of zonder vastgestelde cardiovasculaire ziekte (slechts 31% had eerdere CVD). Wekelijks dulaglutide 1,5 mg verlaagde het primaire 3-punts-MACE-eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte) van 13,4% naar 12,0% (HR 0,88, 95%-BI 0,79–0,99; p=0,026), vooral gedreven door vermindering van ischemische beroerte (HR 0,76). Exploratieve analyses suggereerden renale voordelen (samengestelde nieruitkomst HR 0,85) en mogelijke cognitieve effecten, hoewel de totale sterfte niet significant verschilde. Gastro-intestinale bijwerkingen traden op bij 47,4% in de dulaglutide-arm versus 34,1% bij placebo. Latere post-hoc- en gepoolde analyses onderbouwden consistente effecten over leeftijd, baseline-risico en gelijktijdige therapieën heen. Beperkingen zijn de populatie met relatief laag risico, hiaten in gegevens uit de open-labelverlenging en mogelijke detectiebias voor mildere voorvallen. Recente cohortstudies uit 2025–2026 vonden vergelijkbare cardiorenale bescherming als semaglutide en liraglutide in populaties met diabetes type 2 in de praktijk.

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.



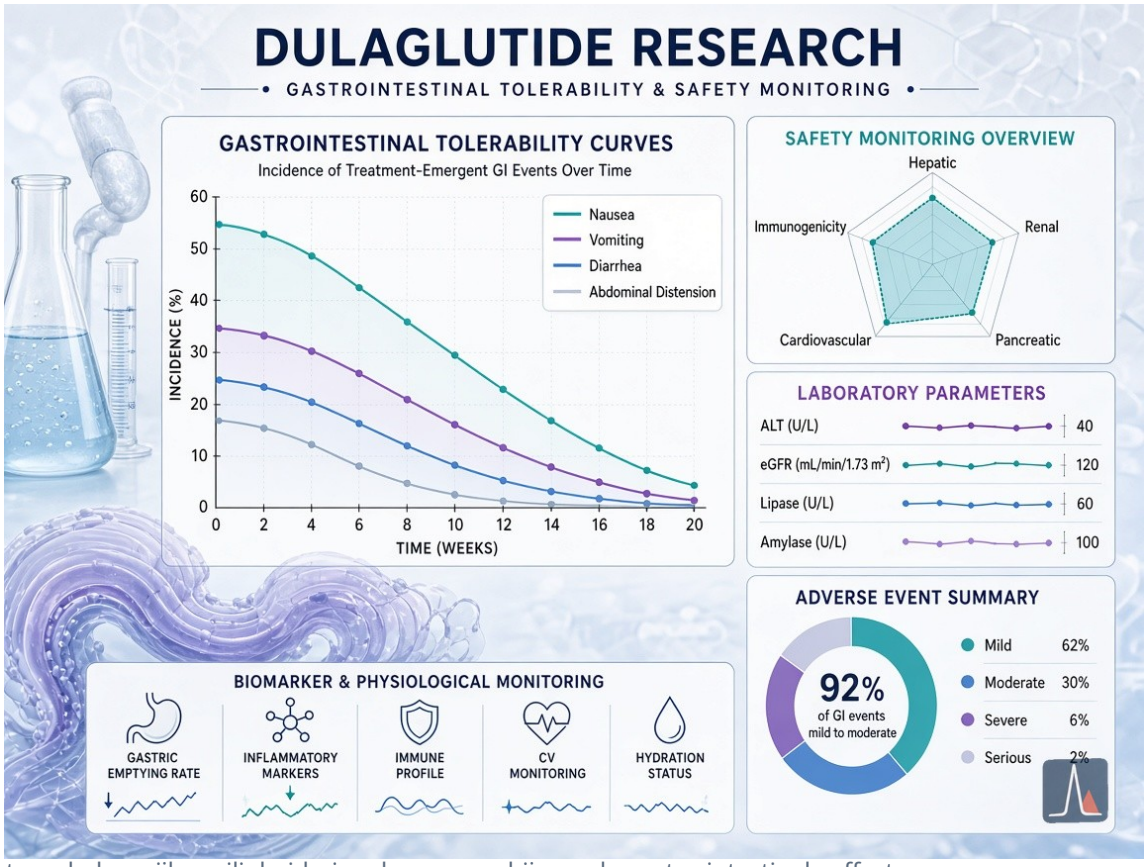
Gegevens over vermindering van cardiovasculair risico uit de REWIND-trial.

Veiligheidsprofiel, verdraagbaarheid en bewijssyntheses

Gepoolde analyses uit het AWARD-programma en REWIND lieten gastro-intestinale voorvallen zien als het dominante verdraagbaarheidsprobleem, waarbij misselijkheid (12–21%), diarree (13%) en braken (7–8%) het vaakst voorkwamen; de voorvallen waren dosisafhankelijk, piekten vroeg en leidden tot stopzetting bij ongeveer 1–6% van de deelnemers. Hypoglykemiepercentages waren laag als monotherapie, maar namen toe met insulinesecretagogen. De incidentie van acute pancreatitis was laag (ongeveer 0,85 per 1.000 patiëntjaren) en in beoordeelde gegevens vergelijkbaar met of lager dan vergelijkers, hoewel monitoring voor de klasse wordt geadviseerd. Galblaasvoorvallen en complicaties van diabetische retinopathie vertoonden in sommige trials kleine numerieke toenamen, vaak in verband gebracht met snelle glykemische verbetering. Het risico op C-celtumoren van de schildklier blijft een theoretische zorg, geëxtrapoleerd uit gegevens bij knaagdieren; grote humane trials en meta-analyses hebben geen duidelijke toename van medullair schildkliercarcinoom aangetoond. Real-world evidence tot 2026 bevestigt een vergelijkbare gastro-intestinale veiligheid binnen de GLP-1RA-klasse, maar hogere percentages ernstige gastro-intestinale voorvallen dan bij SGLT2-remmers. Systematische reviews en meta-analyses bevestigen een gunstige baten-risicoverhouding voor glykemische en cardiovasculaire uitkomsten, en benadrukken tegelijk de noodzaak van een geïndividualiseerd gesprek over gastro-intestinale verdraagbaarheid en contra-indicaties. Terugkerende beperkingen in de literatuur zijn financiering van cruciale trials door de industrie, korte follow-up ten opzichte van de duur van chronische ziekte, onderrapportage van nul- of ongunstige uitkomsten in sommige

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.

observationele datasets, en de moeilijkheid om geneesmiddeleffecten te onderscheiden van achtergrondcomplicaties van diabetes. Lopende surveillance en vergelijkende-effectiviteitsstudies blijven de positionering ten opzichte van duale GIP/GLP-1-agonisten verfijnen.



Overzicht van belangrijke veiligheidssignalen en voorbijgaande gastro-intestinale effecten.

Bronnen

• Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3. PMID: 31189511.
• Qie S, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. Endocrine. 2020;68(3):508-517. doi:10.1007/s12020-020-02193-9. PMID: 31927749.
• Trujillo JM, et al. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1:43-60. doi:10.1111/jcpt.13225. PMC7540535.
• Jendle J, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(8):776-790. doi:10.1002/dmrr.2810.
• Aanvullende ondersteunende reviews en preklinische karakteriseringsartikelen uit PubMed en Europe PMC (2008–2026).

Laboratoriumonderzoekers dienen deze bevindingen te interpreteren in de context van gecontroleerde experimentele systemen en extrapolatie naar therapeutisch gebruik bij de mens

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.

te vermijden. Alle materialen van Rierink Compounds zijn uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek.

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.