Gepubliceerde rapporten over cagrilintide als amylinereceptoragonist

21 oktober 2026

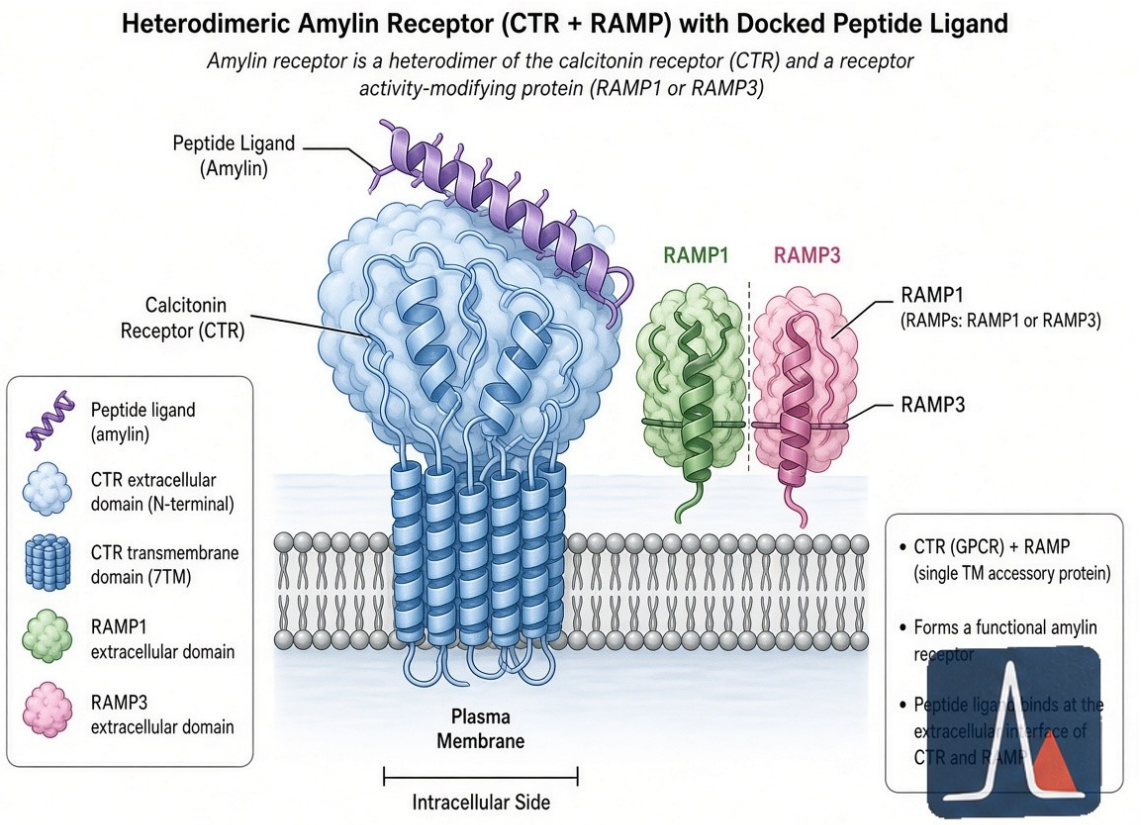
Gepubliceerde artikelen typeren cagrilintide als een langwerkende amylinereceptoragonist en niet als een ander GLP-1- of dubbel incretinepeptide, en die verslagen stellen niets vast over gebruik van onderzoeksflesjes. Cagrilintide is voor l

Gepubliceerde rapporten over cagrilintide als amylinereceptoragonist

Gepubliceerde artikelen typeren cagrilintide als een langwerkend amylinanaloog en een receptoragonist (soms aangeduid als een dubbele amylin-calcitoninereceptoragonist of DACRA) en niet als een GLP-1-receptoragonist of een dubbel incretinepeptide zoals semaglutide, tirzepatide of retatrutide. Amylin is een hormoon van 37 aminozuren uit de bètacellen van de pancreas, dat samen met insuline wordt afgescheiden en vooral in de area postrema van de achterhersenen werkt om verzadiging te bevorderen, de maaglediging te vertragen en de postprandiale glucagonafscheiding te onderdrukken. Cagrilintide is ontworpen met een N-terminale lipidenmodificatie en sequentiewijzigingen om de oplosbaarheid te verbeteren, de neiging tot fibrilvorming te verminderen en de halfwaardetijd te verlengen voor toediening eenmaal per week, met behoud van amylinachtige farmacologie.

Geïndexeerde verslagen, waaronder artikelen over ontwikkelingschemie, structuurbiologische studies, preklinische receptor-knock-out-experimenten en gerandomiseerde klinische onderzoeken, labelen het consequent als een amylinereceptoragonist. Het wordt vaak bestudeerd in een vaste combinatie met de GLP-1-receptoragonist semaglutide (als CagriSema), juist omdat de twee routes complementair zijn en niet overbodig. Klinische rapporten beschrijven verschillen tussen toegewezen armen in de procentuele verandering van het lichaamsgewicht, HbA1c en de incidentie van ongewenste voorvallen ten opzichte van placebo of actieve vergelijkers bij volwassenen met overgewicht, obesitas of diabetes type 2. Elke samenvatting hieronder noemt het studietype en vermeldt één vastgelegde beperking. Dit zijn waarnemingen uit gepubliceerde studies naar farmaceutische ontwikkeling. Het rapporteren van een humaan onderzoek is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken. Cagrilintide is uitsluitend 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.



Figuur 1. Weergave van het amylinereceptorcomplex (CTR + RAMP) dat cagrilintide volgens gepubliceerde structurele en functionele studies activeert.

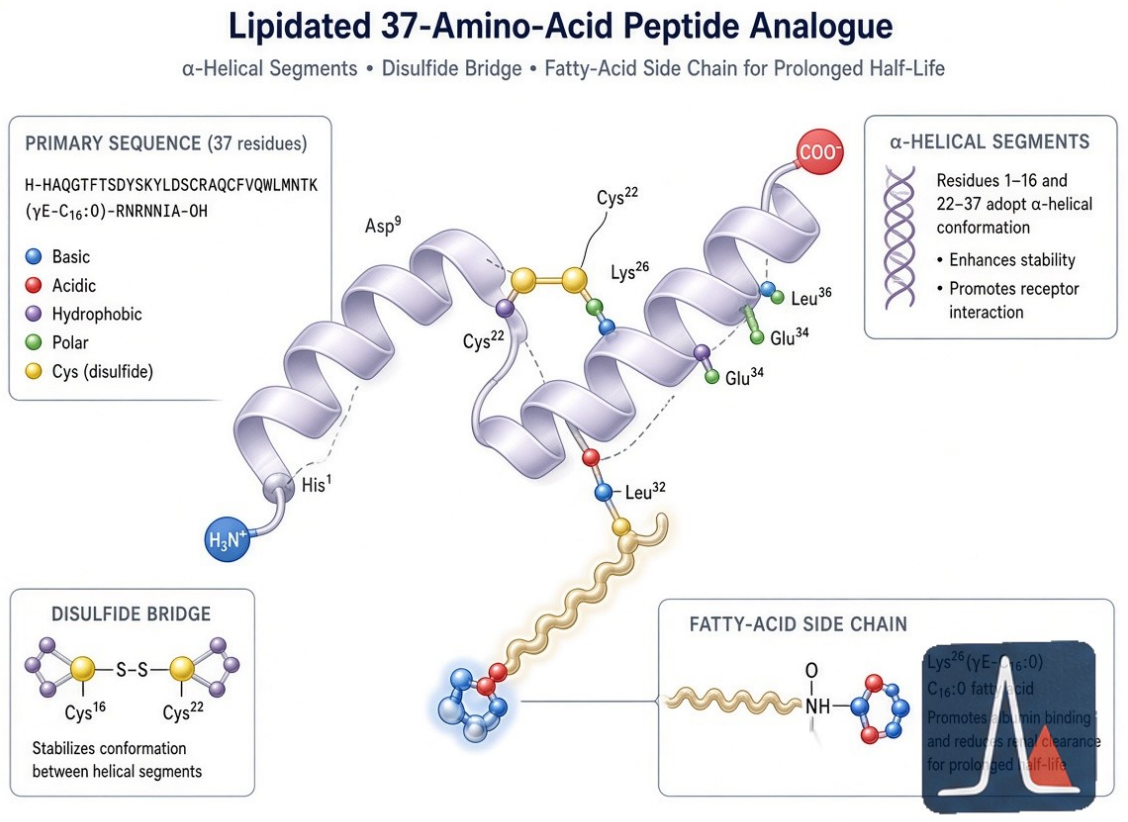
Receptorfarmacologie en structurele studies (in_vitro- en methodartikelen, 2025)

Verschillende artikelen uit 2025 gebruikten cryo-elektronenmicroscopie om structuren te bepalen van cagrilintide gebonden aan Gs-gekoppelde actieve toestanden van de calcitoninereceptor (CTR) en de drie amylinereceptorcomplexen (AMY1R = CTR+RAMP1, AMY2R = CTR+RAMP2, AMY3R = CTR+RAMP3). De structuren toonden een amylinachtige "bypass"-bindingswijze waarbij de C-terminus van het peptide aan het extracellulaire domein bindt, terwijl de N-terminale helix met de transmembraanbundel interageert. Belangrijke moleculaire kenmerken waren een intramoleculaire zoutbrug (Glu14-Arg17) die de helixconformatie stabiliseert, verankering van Phe23 op het grensvlak van transmembraan en micel, en interactie van Pro37 met het extracellulaire domein van de receptor. Functionele cAMP-assays bevestigden niet-selectieve Gs-signaalpotentie over CTR en AMY-receptoren, met beperkte activiteit op CGRP- of adrenomedullinereceptoren. Deze verslagen onderscheiden cagrilintide van incretinmimetica die op GLP-1- of GIP-receptoren aangrijpen.

Een parallelle eBioMedicine-studie uit 2025 bij muizen met door voeding geïnduceerde obesitas en bij RAMP1/3-knock-outdieren liet zien dat door cagrilintide geïnduceerde dalingen van voedselinname, lichaamsgewicht en relatieve vetmassa, samen met neuronale activatie in de area postrema, de aanwezigheid van AMY1- en AMY3-receptoren vereisten. Bij knock-outmuizen was het effect op gewichtsverlies opgeheven of sterk afgezwakt, terwijl zalmcalcitonine ander gedrag vertoonde. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de fysiologie van amylin,

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.

maar blijven beperkt tot knaagdiermodellen. Beperking: in-vitrostructuurbiologie, op cellen gebaseerde signaalassays en kortlopende preklinische knaagdierexperimenten voorspellen geen humane receptorbezetting, langetermijneffectiviteit of veiligheid bij mensen. Theoretisch is het aannemelijk dat selectieve modulatie van amylinesignalering in de achterhersenen de energiebalans bij mensen zou kunnen beïnvloeden; dit blijft theoretisch.



Figuur 2. Gestileerde weergave van de structuur van het langwerkende amylinanaloog, met kenmerken die receptorbinding en farmacokinetiek mogelijk maken.

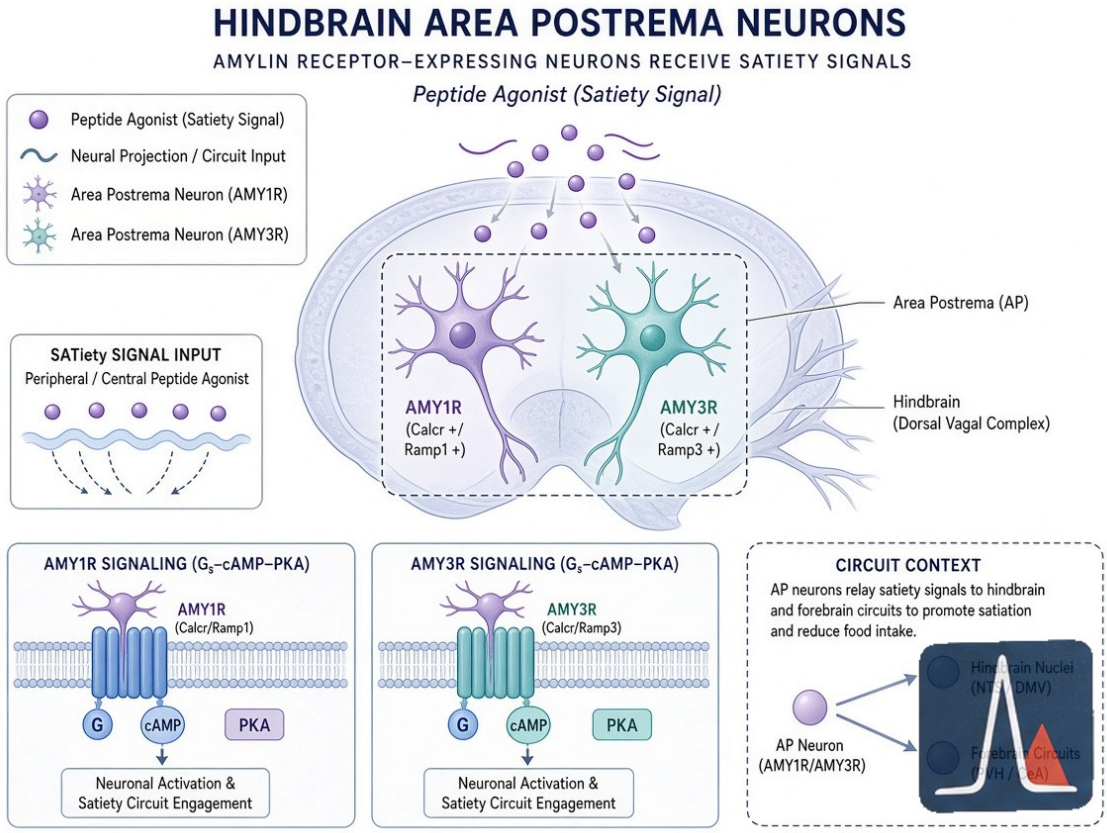
Fase 2-monotherapiestudie voor dosisbepaling bij overgewicht en obesitas (gerandomiseerd dubbelblind, placebo- en liraglutide-gecontroleerd klinisch onderzoek, 2021)

Lau et al. (Lancet, PMID 34798060, DOI 10.1016/S0140-6736(21)01751-7) rapporteerden een multicentrisch fase 2-onderzoek waarin 706 volwassenen met overgewicht of obesitas (BMI ≥ 27 kg/m² met comorbiditeit of ≥ 30kg/m², zonder diabetes) werden gerandomiseerd naar eenmaal per week subcutaan cagrilintide (0,3, 0,6, 1,2, 2,4 of 4,5 mg), liraglutide 3,0 mg per dag of placebo gedurende 26 weken na dosisverhoging, samen met een leefstijlinterventie. Volgens de trial-product-estimand varieerde het gemiddelde procentuele gewichtsverlies van 6,0 % tot 10,8 % over de cagrilintidedoses, tegen 3,0 % met placebo (geschatte behandelverschillen 3,0–7,8 procentpunten, alle p<0,001). De dosis van 4,5 mg gaf 10,8 % verlies tegen 9,0 % met liraglutide (geschat behandelverschil 1,8 procentpunt, p=0,03). Maag-darmstoornissen (misselijkheid, obstipatie, diarree) waren de meest voorkomende ongewenste voorvallen en traden dosisafhankelijk op (41–63 % tegen 32 % placebo); de meeste waren licht tot matig en van voorbijgaande aard. Definitieve stopzetting wegens ongewenste voorvallen trad op bij ongeveer

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.

10 % van de deelnemers over de groepen.

De auteurs concludeerden dat de bevindingen verdere ontwikkeling ondersteunen van moleculen met nieuwe mechanismen voor gewichtsbeheersing. Beperking: dit was een fase 2-dosisbereikstudie van 26 weken in een geselecteerde populatie zonder diabetes; het onderzoek was niet opgezet voor zeldzame gebeurtenissen, cardiovasculaire uitkomsten of gewichtsbehoud op de lange termijn. Latere registratiegerichte werkzaamheden richtten zich grotendeels op de vaste combinatie met semaglutide. Het verslag geeft geen informatie over zuiverheid, stabiliteit of humane toediening van onderzoeksflesjes.



Figuur 3. Schema van de area postrema en het dorsale vagale complex, waar gepubliceerde preklinische studies de primaire verzadigingswerking van amylinereceptoragonisten lokaliseren.

Fase 3-combinatiestudies met semaglutide (CagriSema) bij diabetes type 2 en obesitas (meerdere gerandomiseerde dubbelblinde, placebo- of actief gecontroleerde klinische onderzoeken, 2025–2026)

Verschillende publicaties uit 2025–2026 in de New England Journal of Medicine, The Lancet en Lancet Diabetes & Endocrinology beschreven de fase 3-programma's REDEFINE (gericht op obesitas) en REIMAGINE (gericht op diabetes type 2). In REIMAGINE 1 (behandeling-naïeve vroege diabetes type 2, 40 weken) gaf eenmaal per week CagriSema (cagrilintide 2,4 mg + semaglutide 2,4 mg of 1,0 mg + 1,0 mg) HbA1c-dalingen van −1,8 en −1,5 procentpunt tegen −0,1 met placebo en dalingen van het lichaamsgewicht van −13,8 % en −11,8 % tegen −1,4 % (alle geschatte behandelverschillen ten opzichte van placebo statistisch significant, p<0,0001). In

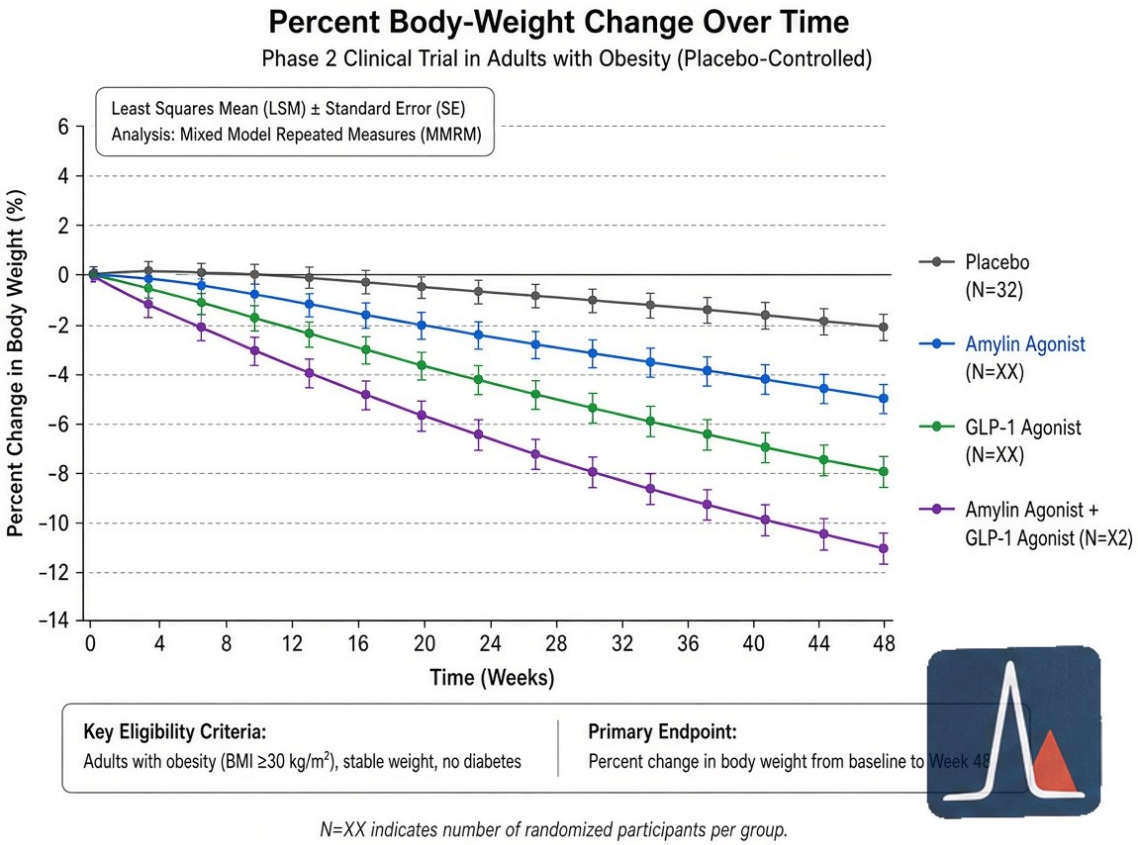
Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

REIMAGINE 2 (patiënten op metformine ± SGLT2-remmer, 68 weken) was CagriSema 2,4/2,4 mg superieur aan semaglutide 2,4 mg alleen voor zowel HbA1c (−1,91 tegen −1,75 procentpunt) als gewicht (−14,2 % tegen −10,2 %). In REIMAGINE 3 (toevoeging aan basale insuline) werd vergelijkbare superioriteit ten opzichte van placebo waargenomen, zonder toename van hypoglykemie. Parallelle REDEFINE-onderzoeken bij volwassenen met obesitas (met of zonder diabetes type 2) rapporteerden gemiddelde gewichtsverliezen van 13,7–20,4 % met CagriSema tegen ongeveer 3 % met placebo na 68 weken, met hoge aandelen die ≥ 15% of ≥ 20% verlies bereikten. Maag-darmbijwerkingen traden op bij 70–80 % van de deelnemers in de actieve behandeling (tegen ~35 % placebo), bestonden vooral uit misselijkheid, braken, diarree of obstipatie, en waren meestal van voorbijgaande aard en licht tot matig. Stopzettingspercentages wegens ongewenste voorvallen bleven laag en in veel analyses vergelijkbaar met placebo.

Deze onderzoeken registreerden consequent gunstige cardiometabole veranderingen (middelomtrek, bloeddruk, lipiden) als secundaire eindpunten. Beperking: het waren alle door de sponsor gefinancierde registratieonderzoeken in protocolmatig omschreven populaties die een gestructureerde leefstijlinterventie en achtergrondtherapie kregen; de eindige follow-up (40–68 weken), geselecteerde inclusiecriteria en het gebruik van een vaste farmaceutische combinatie beperken de generaliseerbaarheid. Specifieke gegevens over cardiovasculaire uitkomsten en veiligheid op zeer lange termijn worden nog onderzocht in lopende programma’s. Monotherapiearmen of subanalyses in deze onderzoeken lieten betekenisvolle maar doorgaans kleinere effecten zien dan de combinatie, wat de rationale van complementaire mechanismen versterkt. Geen van deze verslagen gaat over materiaal uit onderzoeksflesjes.

Theoretisch is het aannemelijk dat gelijktijdige activering van amylin- en GLP-1-routes additieve verzadigingssignalen bij mensen zou kunnen geven; dit is een theoretische gevolgtrekking uit de onderzoeksopzetten en preklinische gegevens over complementariteit, geen aangetoonde eigenschap van enig flesje.

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.



Figuur 4. Conceptuele weergave van lichaamsgewichtstrajecten per toegewezen arm, zoals gerapporteerd in fase 2- en fase 3-onderzoeken naar cagrilintide en CagriSema.

Samenvatting van het bewijs en de onderzoekscontext

In de aangehaalde literatuur wordt cagrilintide overal gepresenteerd als een amylinereceptoragonist. Geen hier beoordeeld artikel verwart het met incretinmimetica; het CagriSema-programma is juist expliciet gebouwd op de premisse van niet-overlappende circuits in de achterhersenen en de hypothalamus. Preklinisch en structureel werk geeft een mechanistische grondslag, terwijl klinische rapporten kwantitatieve schattingen van de effectgrootte in omschreven cohorten geven, samen met verdraagbaarheidsgegevens die worden gedomineerd door maag-darmeffecten van deze klasse. Ongunstige of nulwaarnemingen worden routinematig gerapporteerd: dosisafhankelijke toename van misselijkheid, bescheiden stopzettingspercentages, het ontbreken van een plateau in gewichtsverlies in kortere studies, en de behoefte aan uitkomstgegevens op langere termijn. Geen hier samengevat humaan onderzoek beoordeelde materiaal van onderzoekskwaliteit of bereid materiaal, en geen beweerde een regulatoire goedkeuring of brede veiligheid voor gebruik buiten onderzoek.

Het geheel van bewijs blijft dat van een onderzoeksfarmaceutisch middel in een late ontwikkelingsfase. Onderzoekers die cagrilintide in laboratoriumomstandigheden gebruiken, moeten gepubliceerde bevindingen strikt interpreteren binnen de context van de modellen, populaties en formuleringen die daadwerkelijk zijn getest. Toekomstige artikelen kunnen het inzicht verfijnen in selectiviteit voor receptorsubtypen, cardiometabole uitkomsten op de lange termijn of combinatiestrategieën, maar de huidige verslagen geven geen grond voor

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.

extrapolatie naar onderzoeksflesjes.

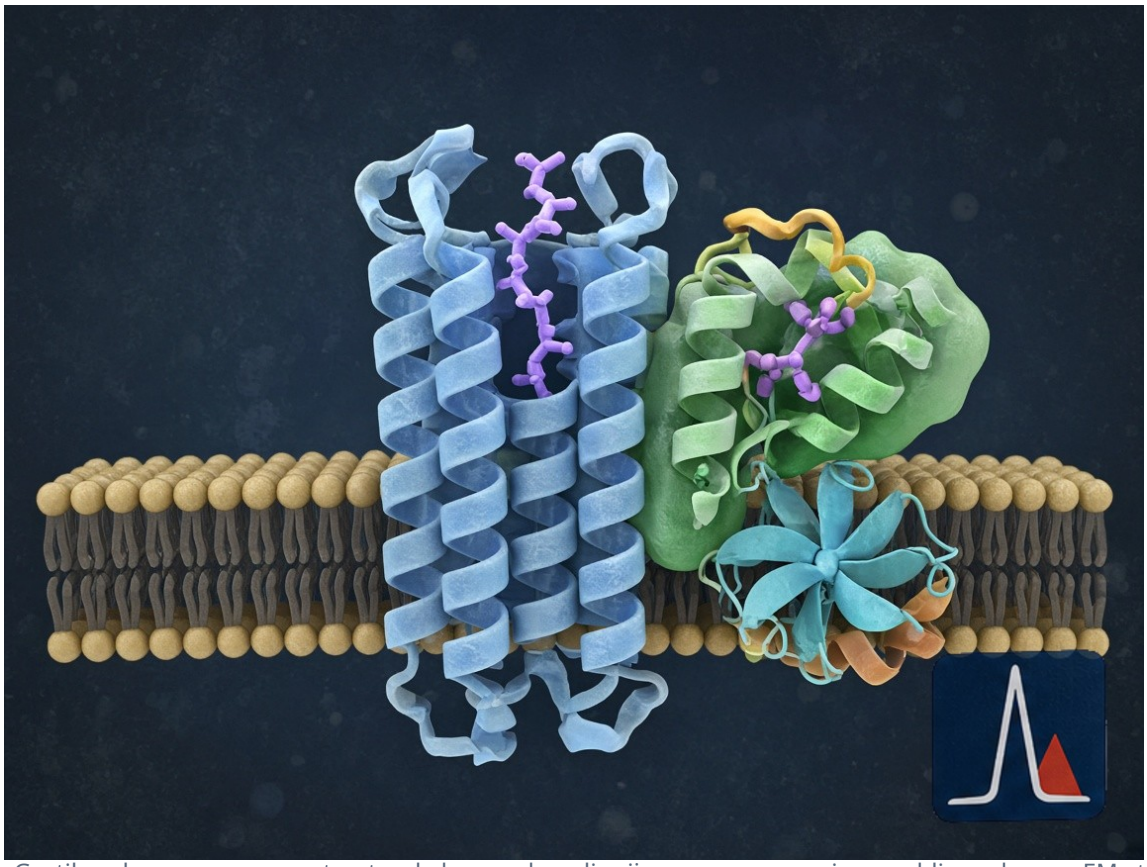
Cagrilintide is uitsluitend voor laboratoriumonderzoek.

Bronnen

• Lau DCW, Erichsen L, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. doi:10.1016/S0140-6736(21)01751-7. PMID: 34798060.
• Aroda VR, et al. Efficacy and safety of once-weekly cagrilintide-semaglutide (CagriSema) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (REIMAGINE 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3a study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026. doi:10.1016/S2213-8587(26)00126-9.
• Corresponding REIMAGINE 2 and REIMAGINE 3 papers (Buse, Rosenstock et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* and *Lancet*, 2026).
• Garvey WT, et al. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502082.
• Cao J, et al. Structural and dynamic features of cagrilintide binding to calcitonin and amylin receptors. *Nat Commun*. 2025. PMC11982234.
• Carvas AO, et al. Cagrilintide lowers bodyweight through brain amylin receptors 1 and 3. *eBioMedicine*. 2025. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105836.
• Kruse T, et al. Development of cagrilintide (AM833). *J Med Chem*. 2021 (development chemistry paper).

Additional mechanism and meta-analysis papers indexed on PubMed or Europe PMC (2025–2026) were consulted for consistency of receptor classification. All citations are primary literature or direct trial reports. No shop, forum or non-peer-reviewed sources were used.

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.



Figuur 5. Gestileerde weergave van structurele kenmerken die zijn waargenomen in gepubliceerde cryo-EM-studies van cagrilintide gebonden aan amylin- en calcitoninereceptoren.

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.