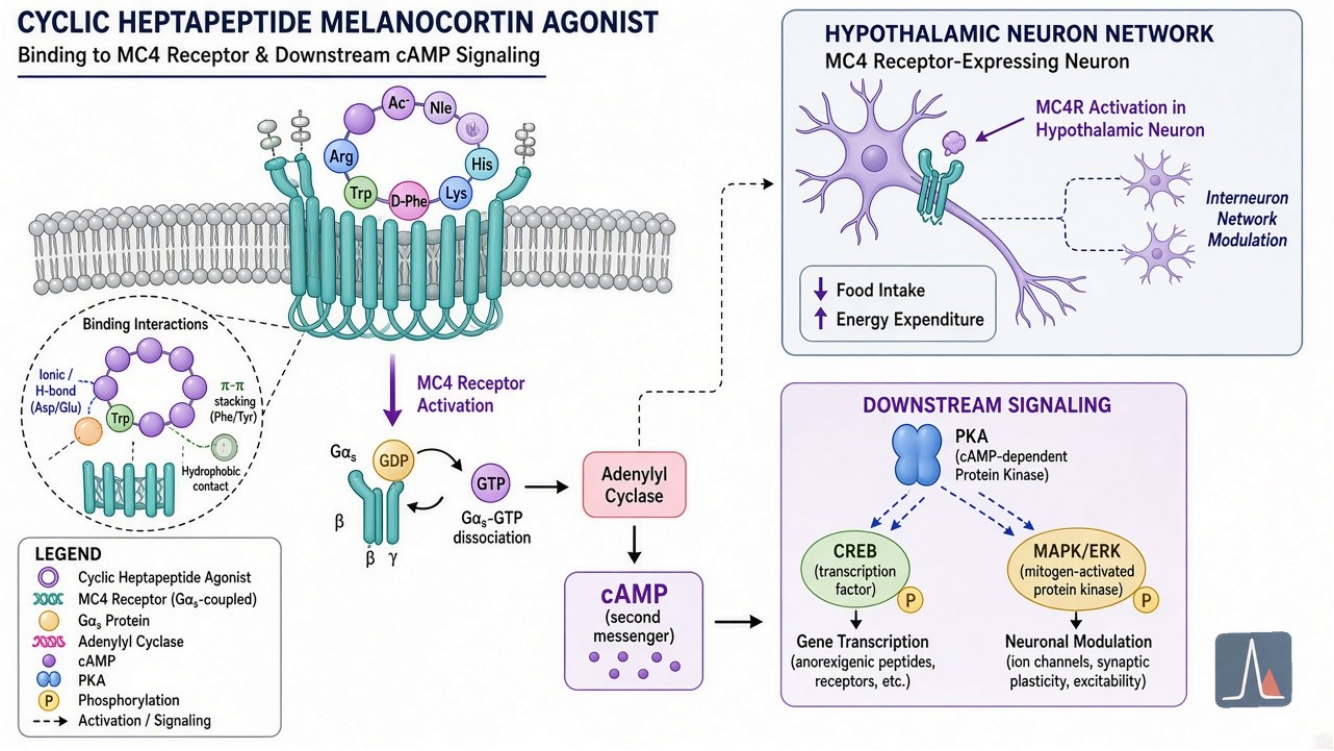
Gepubliceerde rapporten over PT-141

30 oktober 2026

Gepubliceerde rapporten typeren PT-141 (bremelanotide) als een synthetische cyclische heptapeptide-melanocortinereceptoragonist met fundamentele preklinische gegevens over centrale seksuele-motivatiepaden en twee gerandomiseerde fase 3-onde



Chemische identiteit en cataloguscontext

PT-141 is de onderzoeksbenaming voor bremelanotide, een synthetisch cyclisch heptapeptide-analoog van α-melanocytstimulerend hormoon (α-MSH) met de sequentie Ac-Nle-cyclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH (molecuulformule $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$). Het werkt als een niet-selectieve melanocortinereceptoragonist met de hoogste affiniteit voor MC4R en MC3R in centrale hypothalamische circuits, in het bijzonder het mediale preoptische gebied (mPOA), waar het de dopaminerge signalering moduleert die seksuele motivatie versterkt. Dit onderscheidt het van perifeer werkende middelen zoals PDE5-remmers. De verbinding werd geoptimaliseerd uit eerdere melanocortine-analogen tijdens de ontwikkeling door Palatin Technologies en kreeg in 2019 FDA-goedkeuring als Vyleesi, een auto-injector van 1,75 mg subcutaan voor gebruik naar behoefte bij verworven, gegeneraliseerde hypoactieve seksuele luststoornis (HSDD) bij premenopauzale vrouwen. In de Rierink-catalogus wordt het uitsluitend geleverd voor laboratoriumonderzoek. Materialen op de site zijn uitsluitend bestemd voor laboratoriumonderzoek. Het zijn geen geneesmiddelen. Het rapporteren van een humaan onderzoek is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken.

Fundamentele ontdekking, receptorfarmacologie en in-vitromechanistische studies (in-vitro- en methodologische

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.

publicaties, 1998–2010)

De vroege ontdekking gaat terug op structuur-activiteitsonderzoek naar α-MSH- en Melanotan II-analogen in de jaren negentig en begin jaren 2000. In-vitroradioligandverdringings- en functionele cAMP-accumulatiebepalingen in recombinante cellijnen stelden nanomolaire potentie vast bij humaan MC4R (Ki 0,25–2,5 nM), met agonistische activiteit bij MC3R en MC1R maar duidelijk lagere activiteit bij MC2R. Deze studies bevestigden G_s-gekoppelde signalering die leidt tot verhoogd intracellulair cAMP zonder significante bijnierstimulatie. Methodologische publicaties beschreven HPLC-stabiliteit, formulering voor subcutane toediening en receptorsubtypeselectiviteit die ongewenste melanogene effecten ten opzichte van de moederverbindingen verminderde. Er bestaat geen grootschalige onafhankelijke in-vitroreplicatie buiten aan de sponsor verbonden werk, en gegevens uit cellijnen vangen de volledige complexiteit van het CZS-circuit niet. !Schematische weergave van het PT-141-molecuul Schematische weergave van de cyclische heptapeptidestructuur van PT-141.

Preklinische diermodellen van appetitief seksueel gedrag en melanocortinepaden (dierstudies, 2003–2010)

Knaagdierstudies leverden de mechanistische basis. Pfaus et al. (2004, PNAS) rapporteerden dat subcutaan of intracerebroventriculair PT-141 proceptief sollicitatiegedrag (sollicitaties, hops, darts, oorwiebelingen) bij met oestrogeen voorbereide geovariëctomeerde vrouwelijke ratten in bilevel- en pacingkamers selectief en dosisafhankelijk verhoogde, zonder verandering van lordosequotiënten, pacingintervallen, algemene locomotoriek of de perceptie van seksuele beloning. Directe infusie in het mPOA repliceerde het effect; infusie in de ventromediale hypothalamus deed dat niet. c-Fos-immunoreactiviteit en microdialyse toonden activering van hypothalamische en mesolimbische circuits met verhoogde dopamineafgifte in het mPOA. Modellen bij mannelijke ratten en niet-menselijke primaten toonden peniele erecties via centrale paden. Deze bevindingen stelden vast dat PT-141 appetitieve, op verlangen lijkende componenten moduleert in plaats van consummatoire reflexen. Beperkingen zijn soortspecifiek gedrag, de noodzaak van hormonale voorbereiding en onzekere directe vertaling naar subjectieve ervaring bij de mens. Later bevestigend knaagdierwerk versterkte de MC4R-bemiddeling, maar voegde nuance toe over mesolimbische betrokkenheid. !Schematische weergave van de MC4R-signaleringsroute Schematische weergave van in-vitroreceptorfarmacologie en signalering.

Vroege humane klinische farmacologie en proof-of-conceptstudies (klinisch-farmacologische publicaties, 2003–2010)

Het eerste humane werk richtte zich op mannelijke erectiele fysiologie. Kleine laboratoriumstudies (Diamond 2004, Rosen 2004) met RigiScan-monitoring rapporteerden dosisafhankelijke erectiele responsen op intranasaal of subcutaan PT-141 bij gezonde mannen en mannen met lichte tot matige erectiele disfunctie, met een begin na ongeveer 30 minuten en enige activiteit bij niet-responders op PDE5-remmers. Een parallelle pilot bij premenopauzale vrouwen met een seksuele-opwindingsstoornis suggereerde verbeteringen in subjectieve lust en maten van genitale respons. Farmacokinetische studies kenmerkten snelle absorptie, een korte halfwaardetijd die gebruik naar behoefte ondersteunt, en veelvoorkomende voorbijgaande flushing, hoofdpijn en misselijkheid. Eén RCT uit 2008 bij mannen met ED

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.

rapporteerde positieve uitkomsten, maar kreeg later een expression of concern van het tijdschrift; een verwante studie bij vrouwen werd ingetrokken. Deze vroege rapporten stelden proof-of-concept vast voor centrale proseksuele activiteit, maar waren beperkt door kleine steekproeven, laboratorium- in plaats van thuissituaties en methodologische zorgen in geselecteerde publicaties. Er kwamen geen robuuste gegevens naar voren voor gezonde personen of prestatieverbetering. !Schematische weergave van een ratgedragsbepaling Schematische weergave van een diermodel voor appetitief seksueel gedrag.

Gerandomiseerd fase 2b-dosisbepalingsonderzoek bij premenopauzale vrouwen met vrouwelijke seksuele disfunctie (klinische publicatie, 2016)

Een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd dosisbepalingsonderzoek bij ongeveer 397 premenopauzale vrouwen met HSDD, een vrouwelijke seksuele-opwindingsstoornis, of beide, testte zelf toegediende subcutane doses (0,75, 1,25 of 1,75 mg) naar behoefte. De samengevoegde 1,25/1,75 mg-armen toonden statistisch significante toenames van bevredigende seksuele gebeurtenissen (+0,7 versus +0,2 per maand, p=0,018), de totale FSFI-score en verminderingen van FSDS-DAO-distress vergeleken met placebo. Bijwerkingen weerspiegelden latere onderzoeken, waarbij misselijkheid overheerste. Deze studie ondersteunde de keuze van de dosis van 1,75 mg voor fase 3 en benadrukte tegelijk een dosis-respons voor zowel werkzaamheid als verdraagbaarheid. Beperkingen waren een gemengde diagnostische populatie en afhankelijkheid van zelfrapportage-instrumenten die vatbaar zijn voor verwachtingsbias. !Schematische weergave van het klinische onderzoeksprogramma Overzicht van het centrale klinische ontwikkelingsprogramma.

Centrale gerandomiseerde fase 3-onderzoeken naar hypoactieve seksuele luststoornis (RECONNECT-programma, klinische publicaties, 2019)

Twee identieke multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (RECONNECT 301 en 302; Kingsberg et al., Obstet Gynecol 2019; NCT02333071, NCT02338960) includeerden 1.267 premenopauzale vrouwen (gemiddelde leeftijd 39 jaar, overwegend wit, locaties in de VS) met verworven gegeneraliseerde HSDD. Deelnemers ontvingen 1,75 mg PT-141 of placebo subcutaan naar behoefte vóór seksuele activiteit gedurende 24 weken. De coprimaire eindpunten werden in beide studies en in de geïntegreerde analyse gehaald: verandering ten opzichte van baseline in de FSFI-lustdomeinscore (+0,30 en +0,42 afzonderlijk; +0,35 geïntegreerd, p<0,001) en vermindering van de FSDS-DAO-lustdistressscore (−0,37, −0,29; −0,33 geïntegreerd, p 0,005).Voordelen verschenen vanaf week 4. Responderpercentages waren hoger bij actieve behandeling (ongeveer 58% versus ongeveer 36%). Verandering in het aantal bevredigende seksuele gebeurtenissen (secundair) bereikte niet consistent significantie. De effecten waren statistisch robuust, maar bescheiden in absolute omvang op door patiënten gerapporteerde schalen. !Schematische weergave van de samenvatting van veiligheid en werkzaamheid Schematische weergave van geïntegreerde bevindingen over veiligheid en werkzaamheid.

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.

Geïntegreerd veiligheidsprofiel, open-labelverlenging, subgroepanalyses en verkennende rapporten (gepoolde, verlengings- en klinische publicaties, 2019–2026)

Gepoolde veiligheidsgegevens uit het klinische ontwikkelingsprogramma (ongeveer 3.500 deelnemers in 43 studies) identificeerden misselijkheid (40% versus 1,3% placebo), flushing (20,3%) en hoofdpijn (11,3%) als de meest frequente treatment-emergent adverse events; de meerderheid was licht of matig, trad vooral op na de eerste dosis en nam af bij herhaald gebruik. Staken wegens bijwerkingen was ongeveer 8–10% bij het middel versus ongeveer 1–2% bij placebo. Een specifieke studie met ambulante bloeddrukmeting bevestigde kleine voorbijgaande stijgingen na de dosis (ongeveer 3 mmHg systolisch). De open-labelverlenging van 52 weken (Simon et al., 2019; n=684 gestart, 272 voltooid) toonde aanhoudende of verdere verbetering van lustscores zonder nieuwe veiligheidssignalen. Subgroepanalyses (leeftijd, BMI, testosteron bij baseline, gebruik van hormonale anticonceptie, aanwezigheid van comorbiditeit van opwinding) waren grotendeels consistent met de totale resultaten. Een kleine open-label fase 2b-studie BREAKOUT uit 2024 (n=16 completers) bij diabetische nefropathie type 2 rapporteerde signalen van een verlaagde urine-eiwit-creatinineratio en een gestabiliseerde eGFR bij toevoeging aan standaardzorg, wat mogelijke bredere anti-inflammatoire of weefselbeschermende melanocortine-effecten suggereert; deze gegevens blijven voorlopig en zijn niet bevestigd in grotere gecontroleerde onderzoeken.

Evidentiessyntheses, onafhankelijke heranalyses, regelgevingscontext en terugkerende beperkingen (reviews, heranalyses en regelgevingspublicaties, 2019–2026)

Expertreviews en regelgevingsdocumenten bevestigen dat het precieze mechanisme dat MC4R-agonisme vertaalt naar verbeterde HSDD-symptomen onvolledig opgehelderd blijft, maar aannemelijk hypothalamische dopaminerge modulatie van exciterende seksuele paden omvat. Het FDA-label vermeldt dat de indicatie beperkt is tot premenopauzale vrouwen met HSDD die niet het gevolg is van medische, psychiatrische, relationele of medicatiegerelateerde oorzaken, met dosislimieten (maximaal één dosis per 24 uur en acht per maand) en waarschuwingen voor voorbijgaande bloeddrukstijging, hyperpigmentatie bij herhaald gebruik (MC1R-effect) en contra-indicaties bij ongecontroleerde hypertensie of bekende cardiovasculaire ziekte. Onafhankelijke heranalyse (Spielmans et al., J Sex Res 2024) onderzocht alle 11 vooraf gespecificeerde werkzaamheidsuitkomsten uit de RECONNECT-onderzoeken en merkte op dat acht daarvan niet volledig waren gepubliceerd in de primaire rapporten; effecten daarop varieerden van nihil tot klein, en de primaire instrumenten (FSFI-lust en FSDS-DAO-item 13) hebben beperkte gepubliceerde validiteitsgegevens specifiek in HSDD-populaties. Categorische responderdefinities leken in sommige gevallen post hoc. Hoge uitval door bijwerkingen en lagere percentages voortzetting in de open-labelverlenging onder met het middel behandelde deelnemers werden benadrukt. Systematische reviews erkennen statistische significantie op de coprimaire eindpunten, maar typeren het totale klinische voordeel als bescheiden gezien de doorgaans grote placeboresponsen in onderzoeken naar vrouwelijke seksuele disfunctie, de vatbaarheid van subjectieve eindpunten voor verwachtingsbias en het ontbreken van grote onafhankelijke bevestigende studies. Er bestaat geen goedkeuring voor mannen,

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.

postmenopauzale vrouwen of prestatieverbetering bij gezonde personen; vroege gegevens over ED bij mannen blijven beperkt en methodologisch gemengd. Recente belangstelling voor melanocortine-agonisten bij inflammatoire of nieraandoeningen is verkennend.

Evidentiecontext en terugkerende beperkingen

De gepubliceerde literatuur over PT-141 als op zichzelf staande verbinding biedt een van de verder ontwikkelde klinische evidentiebases onder onderzoekspeptiden in het domein van seksuele functie, verankerd door twee identieke grote gerandomiseerde gecontroleerde fase 3-onderzoeken, die regelgevingsgoedkeuring voor een nauw omschreven indicatie ondersteunen. Preklinische consistentie over knaagdiermodellen van gedrag en receptorfarmacologie ondersteunt robuust een centraal MC4R-gemedieerd mechanisme voor appetitieve seksuele motivatie. Terugkerende beperkingen temperen de interpretatie echter: effectgroottes op gevalideerde maar subjectieve, door patiënten gerapporteerde uitkomsten zijn bescheiden (Cohen's d ongeveer 0,4); de klinische betekenis blijft onderwerp van debat; misselijkheid blijft een prominente barrière voor verdraagbaarheid; bijna alle centrale gegevens komen uit het ontwikkelingsprogramma van de sponsor; en onafhankelijke heranalyses hebben zorgen geuit over selectieve uitkomstrapportage, eindpuntvaliditeit in de doelpopulatie en de omvang van het voordeel wanneer alle vooraf gespecificeerde maten worden meegewogen. Gegevens bij mannen zijn zwakker, waarbij sommige vroege rapporten methodologische kanttekeningen of tijdschriftnotities van bezorgdheid dragen. Er zijn geen studies van hoge kwaliteit naar gebruik bij gezonde populaties of prestatieverbetering. Verkennende signalen bij niet-seksuele indicaties zoals diabetische nefropathie vereisen onafhankelijke bevestiging in grotere gecontroleerde onderzoeken. Al met al stellen gepubliceerde rapporten een gekarakteriseerd farmacologisch profiel en een bescheiden werkzaamheidssignaal in de goedgekeurde setting vast, terwijl zij de goed gedocumenteerde uitdagingen onderstrepen van het ontwikkelen en meten van behandelingen voor stoornissen van vrouwelijke seksuele lust. Toekomstig onafhankelijk onderzoek zou de translationele relevantie, langetermijnuitkomsten en mogelijke bruikbaarheid bij aanvullende melanocortinegevoelige aandoeningen verder kunnen verhelderen.

Bronnen

• Kingsberg SA, et al. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. Obstet Gynecol. 2019;134(5):899-908. doi:10.1097/AOG.0000000000003500. PMID: 31599840. PMC6819021.
• Pfaus JG, et al. Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(27):10201-4. doi:10.1073/pnas.0400491101. PMID: 15226502.
• Molinoff PB, et al. PT-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:96-102. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb03167.x. PMID: 12851303.
• Clayton AH, et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. Womens Health (Lond). 2016. doi:10.2217/whe-2016-0018.
• Spielmans GI, Ellefson EM. Small Effects, Questionable Outcomes: Bremelanotide for Hypoactive Sexual Desire Disorder. J Sex Res. 2024;61(4):540-561. doi:10.1080/00224499.2023.2175192. PMID: 36809187.

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.

• Clayton AH, et al. Safety Profile of Bremelanotide Across the Clinical Development Program. J Womens Health (Larchmt). 2022;31(2):171-182. doi:10.1089/jwh.2021.0191. PMID: 35147466.
• Additional reviews, pooled analyses, and regulatory documents (2019–2026) from PubMed and FDA labeling.

Sources

• PT-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction, 2003. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03167.x
• Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist, 2004. https://doi.org/10.1073/pnas.0400491101
• Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials, 2019. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003500
• Safety Profile of Bremelanotide Across the Clinical Development Program, 2022. https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0191
• Small Effects, Questionable Outcomes: Bremelanotide for Hypoactive Sexual Desire Disorder, 2024. https://doi.org/10.1080/00224499.2023.2175192

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.