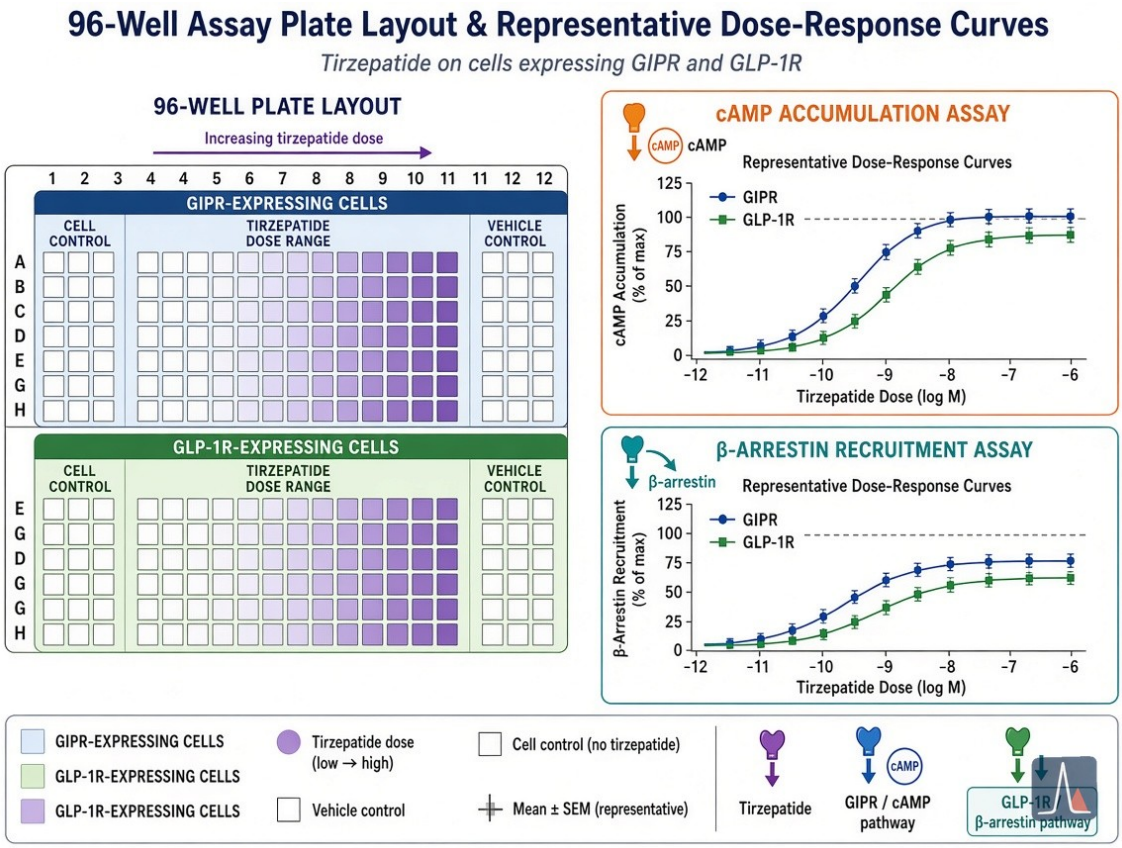
Tirzepatide in geïndexeerde studies

5 november 2026

Geïndexeerde studies, voornamelijk het SURPASS-programma bij type 2-diabetes en het SURMOUNT-programma bij obesitas of overgewicht, rapporteren dat tirzepatide dosisafhankelijke verminderingen van het lichaamsgewicht oplevert (15–21% bij ho

Tirzepatide in geïndexeerde studies

Het open-catalogusitem voor Tirzepatide levert een synthetisch lineair peptide van 39 aminozuren ($C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$, CAS 2023788-19-2, bij benadering molecuulgewicht 4813 Da), ontworpen als duale agonist van de receptoren voor glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) en glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Het bevat aminoisoboterzuur-(Aib-)substituties op posities 2 en 13 voor resistentie tegen dipeptidylpeptidase-4, C-terminale amidatie en plaatsspecifieke acylering op Lys20 met een C20-vetdizuur via een γ-glutaminezuurspacer en twee 8-amino-3,6-dioxaoctaanzuur-(AEEA-)linkers om albuminebinding en verlengde farmacokinetiek te bevorderen. Het materiaal wordt geleverd als gevriesdroogd poeder van hoge zuiverheid voor laboratoriumonderzoek naar metabole regulatie, receptorfarmacologie en verwante in-vitrosystemen of diermodellen. Alle materialen op de site zijn uitsluitend voor laboratoriumonderzoek en zijn geen geneesmiddelen.



Schematische weergave van een in-vitro-cAMP-assay die de farmacologie van tirzepatide bij GIP- en GLP-1-receptoren illustreert (Willard et al., 2020).

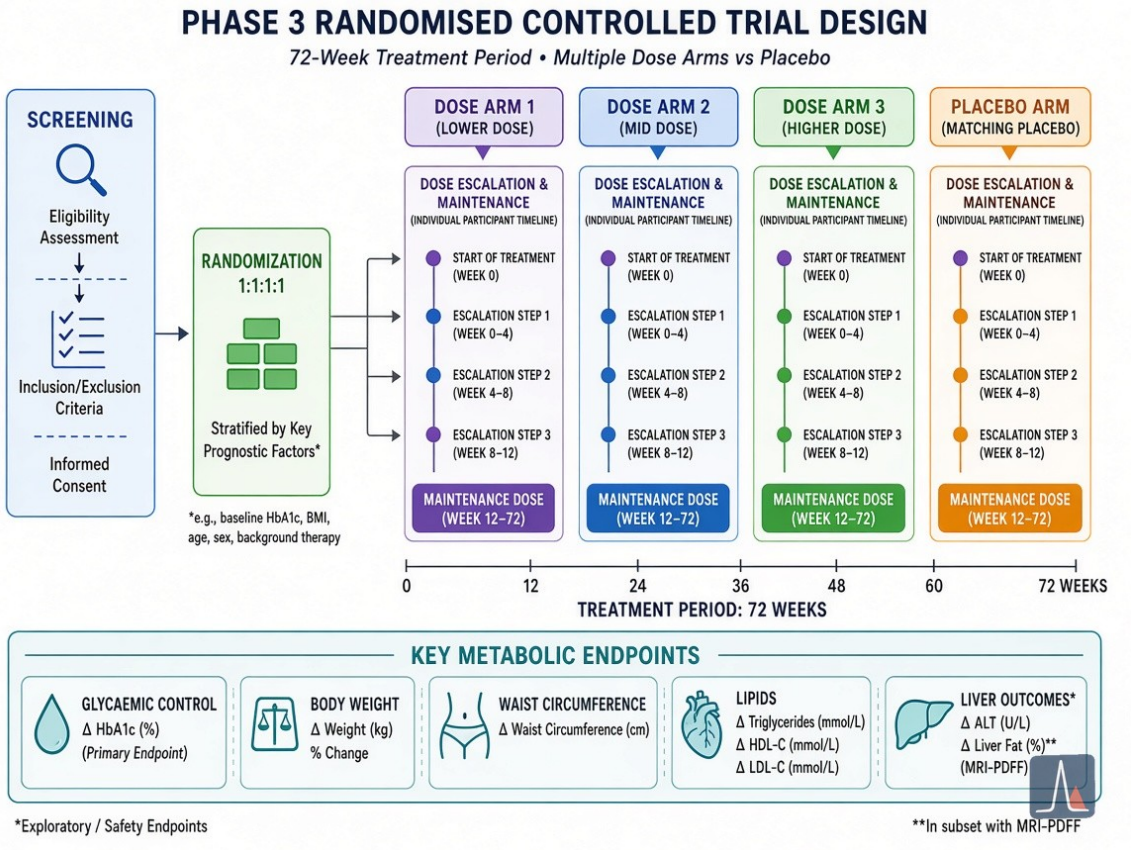
Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Chemische identiteit en cataloguscontext

Geïndexeerde literatuur typeert tirzepatide consequent als een unimoleculaire duale incretinereceptoragonist, onderscheiden van selectieve GLP-1-receptoragonisten of natieve peptiden. Catalogustracking als één gedefinieerde moleculaire entiteit ondersteunt het gebruik ervan in gecontroleerd laboratoriumonderzoek naar duale GIP-/GLP-1-signaalroutes, receptortrafficking, nutriëntenverdeling en energiebalans, zonder de complexiteit van weefselextracten of ongedefinieerde mengsels. Primaire literatuur uit PubMed en verwante indexen (ongeveer 2018–2026) vormt de basis voor alle beweringen in deze briefing.

Receptorfarmacologie en mechanistische in-vitrostudies

In-vitrostudies met HEK293-cellen getransfecteerd met humane GIPR of GLP-1R laten zien dat tirzepatide onevenwichtige agonisme vertoont, met potentie en werkzaamheid bij de GIPR vergelijkbaar met natief GIP(1-42), terwijl de affiniteit bij de GLP-1R ongeveer vijfvoudig lager is dan die van natief GLP-1. Signaalassays tonen bias bij de GLP-1R ten gunste van cAMP-accumulatie boven β-arrestinerekrutering, met verminderde receptorinternalisatie vergeleken met GLP-1. Voorgesteld wordt dat deze eigenschappen bijdragen aan versterkte insulinesecretie in eilandjesmodellen, omdat β-arrestine1 de respons op GLP-1 lijkt te beperken, maar niet die op GIP of tirzepatide. Cryo-EM-structuren illustreren een α-helicale conformatie van het peptide dat de transmembraandomeinen van de receptor bindt. Dergelijke mechanistische gegevens komen uit getransfecteerde celsystemen en weerspiegelen mogelijk niet volledig de natieve receptordichtheid, heterodimerisatie of weefselcontext. 1 1

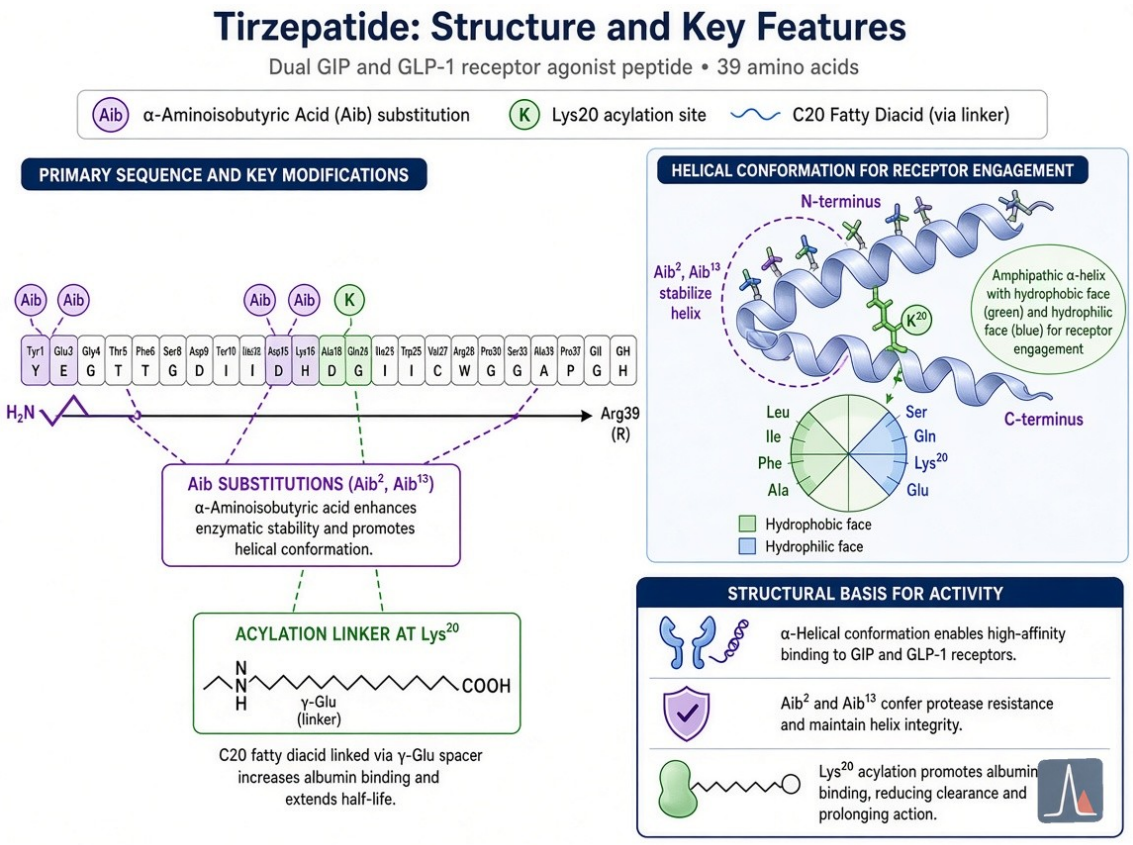


Representatieve schematische studieopzet uit het SURMOUNT-obesitasprogramma.

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.

Preklinische diermodellen

Knaagdierstudies in door dieet geïnduceerde obese en diabetische muismodellen rapporteren dat centrale of perifere toediening van tirzepatide de voedselinname en het lichaamsgewicht (voornamelijk vetmassa) vermindert en de insulinegevoeligheid en glucosetolerantie in grotere mate verbetert dan selectieve GLP-1-receptoragonisten. Paargevoerde experimenten wijzen op effecten op energieverbruik en substraatgebruik (verhoogde vetoxidatie, lagere respiratoire uitwisselingsratio), gemedieerd via sympathische innervatie van vetweefsel en veranderingen in neuronale activiteit in hypothalamus en achterhersenen. Aanvullende rapporten beschrijven verminderde hepatische lipidenaccumulatie door neerregulatie van transporters voor vetzuuropname (Cd36, Fabp2/4), versterkte mitochondriale-lysosomale functie (opregulatie van Lamp1/2) en veranderde cholesterolhantering (Hnf4a, Abcg5/8). Deze bevindingen komen uit diermodellen en vormen geen resultaten bij mensen. Theorie op basis van preklinische gegevens suggereert dat gecombineerde GIPR-agonisme en gebiaste GLP-1R-agonisme additieve of synergetische metabole voordelen bij mensen zou kunnen opleveren, maar dit blijft theoretisch. 2 3



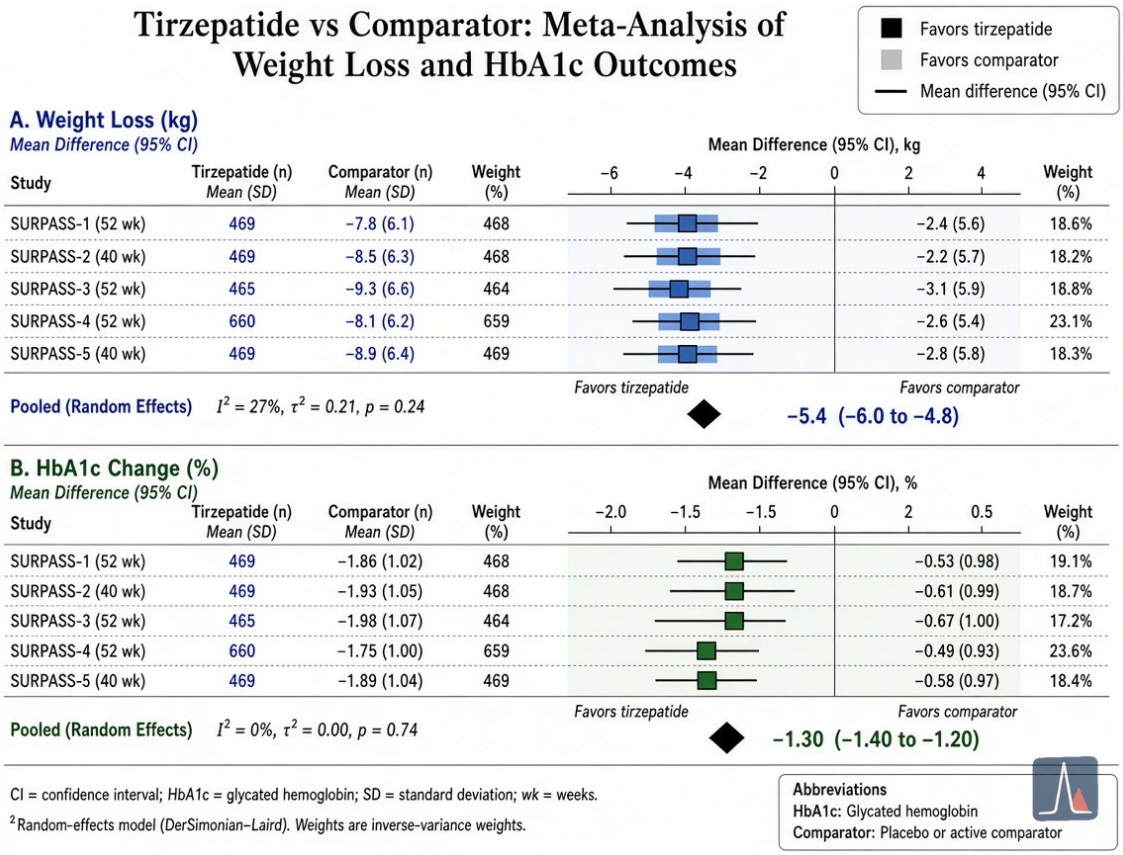
Structurele kenmerken van het tirzepatidepeptide zoals gebruikt in geïndexeerde mechanistische studies.

Gunstige bevindingen uit gerandomiseerde SURPASS- en SURMOUNT-trials en meta-analyses

Het SURPASS-programma (fase 3 gerandomiseerde trials bij type 2-diabetes) rapporteerde grotere verlagingen van HbA1c (geschatte gemiddelde veranderingen van ongeveer −2,0 tot −2,5 procentpunten bij doses van 5–15 mg) en lichaamsgewicht (7–13 kg of 8–15% in veel

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.

cohorten) vergeleken met placebo, semaglutide 1 mg, basaal insuline of getitreerd prandiaal insuline. Superioriteit in een directe vergelijking met semaglutide 1 mg werd aangetoond voor zowel glykemische controle als gewichtsverlies (SURPASS-2). Het SURMOUNT-programma bij volwassenen met obesitas of overgewicht (met of zonder type 2-diabetes) liet gemiddelde procentuele gewichtsverminderingen zien van 15,0%, 19,5% en 20,9% bij doses van 5, 10 en 15 mg versus 3,1% met placebo na 72 weken in SURMOUNT-1 (niet-diabetisch cohort). Hoge aandelen bereikten ≥ 15%of ≥ 20%gewichtsverlies. SURMOUNT-5 (directe vergelijking met semaglutide 2,4 mg) bevestigde groter gewichtsverlies (ongeveer 20,2% versus 13,7%) en enkele verbeteringen in domeinen van kwaliteit van leven. Voordelen strekten zich uit tot middelomtrek, bloeddruk, lipiden, obstructieve slaapapneu (verlaagde apneu-hypopneu-index) en symptomen van hartfalen met behouden ejectiefractie. Meta-analyses van gerandomiseerde trials bevestigen dosisafhankelijk gewichtsverlies (gestandaardiseerde gemiddelde verschillen of odds ratio's voor drempels van ≥ 5%,≥ 10%en ≥ 15%die tirzepatide substantieel begunstigen ten opzichte van placebo of actieve vergelijkers), HbA1c-verlaging en verbeteringen in cardiometabole risicofactoren. SURPASS-CVOT rapporteerde non-inferioriteit ten opzichte van dulaglutide voor 3-punts ernstige ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen, met exploratieve signalen van voordeel op eindpunten voor hartfalen en renale uitkomsten. Gepoolde en netwerkmeta-analyses (2024–2026) rangschikken tirzepatide hoog voor gewichtsvermindering en glykemische werkzaamheid onder op incretine gebaseerde therapieën. [4] [5] [6]



Illustratieve synthese van werkzaamheidsgegevens uit de SURPASS- en SURMOUNT-programma's.

Cardiovasculaire, renale en andere klinische uitkomsten

Geïndexeerde cardiovasculaire uitkomstgegevens uit SURPASS-CVOT en meta-analyses wijzen

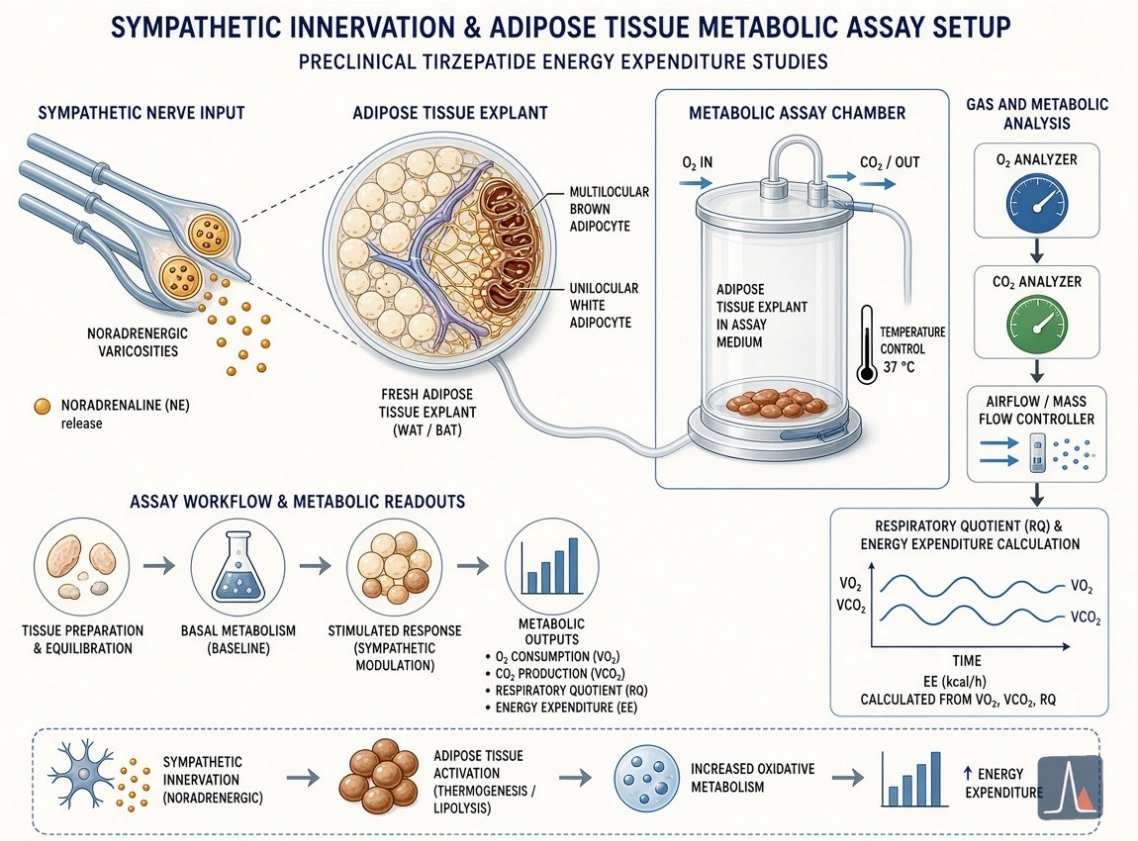
Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

op geen toename en, in sommige gepoolde analyses, verminderingen van ernstige ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen (hazard ratio's van ongeveer 0,8–0,9 in exploratieve of netwerkmeta-contexten), ziekenhuisopnames voor hartfalen en renale samengestelde uitkomsten. Verbeteringen in ontstekingsmarkers, scores voor lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (met name lichamelijke domeinen bij deelnemers met groter gewichtsverlies) worden gerapporteerd. Voordelen bij obstructieve slaapapneu en markers van metabole disfunctie-geassocieerde steatotische leverziekte verschijnen in specifieke trials of subgroepen. Deze uitkomsten komen uit gerandomiseerde gecontroleerde trials van uiteenlopende duur (40–176 weken) en risicoprofielen van deelnemers.

Veiligheidsprofiel, verdraagbaarheid en ongunstige gebeurtenissen

Gerandomiseerde trials en meta-analyses identificeren consequent gastro-intestinale ongunstige gebeurtenissen (misselijkheid, braken, diarree, obstipatie) als de meest frequente, optredend op dosisafhankelijke wijze (incidentie ongeveer 40–60% bij hogere doses versus 20–30% met placebo of lager bij sommige vergelijkers). De gebeurtenissen zijn overwegend licht tot matig, pieken tijdens dosisescalatie en nemen met de tijd af. Staken wegens ongunstige gebeurtenissen is hoger met tirzepatide (doorgaans 5–10%) dan met placebo, maar vergelijkbaar of soms lager dan met semaglutide in directe vergelijkingen. Ernstige ongunstige gebeurtenissen treden op met frequenties vergelijkbaar met placebo of actieve controles (odds ratio's nabij 1,0 in meta-analyses); totale sterfte en ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen laten geen significante toename zien, hoewel sommige analyses onderpowered blijven (zeer lage zekerheid voor sterfte). Frequenties van galblaasgerelateerde aandoeningen en pancreatitis zijn laag en niet in alle meta-analyses consequent verhoogd ten opzichte van controles, hoewel snel gewichtsverlies een bekend klassenrisicofactor is. Verlies van vetvrije massa vormt ongeveer 25–30% van het totale gewichtsverlies in DXA-substudies (bijvoorbeeld SURMOUNT-1), een verhouding vergelijkbaar met placebo of calorierestrictie, maar met een grotere absolute vermindering van vetvrije massa door de grotere totale gewichtsverandering. In ondersteunend in-vitroonderzoek wordt geen direct katabool effect op humane skeletspiercellen gerapporteerd. Postmarketingfarmacovigilantie (FAERS) toont verwachte gastro-intestinale en verwante signalen, met enkele vergelijkende verschillen ten opzichte van semaglutide (bijvoorbeeld lagere rapportage van bepaalde obstructie- of renale gebeurtenissen in één analyse). Signalen van C-celtumoren van de schildklier die bij knaagdieren zijn waargenomen, hebben geleid tot regulatoire waarschuwingen, maar de incidentie bij mensen in trials heeft geen duidelijke overmaat laten zien. 7 8

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 preklinische modellen die vetgebruik en energiebalans onderzoeken.

Nulresultaten, gemengde, inconsistente en methodologisch beperkte resultaten

Niet alle secundaire cardiovasculaire of renale eindpunten bereikten statistische significantie in afzonderlijke trials, en sommige meta-analyses rapporteren lage zekerheid voor sterfte of specifieke aritmie-uitkomsten door schaarse gebeurtenissen. Gewichtstoename na stoppen van de behandeling is gedocumenteerd (SURMOUNT-4), wat aangeeft dat voortgezette toediening nodig is voor behoud. Heterogeniteit in meta-analyses is hoog voor sommige antropometrische of lipidenuitkomsten (I^2-waarden vaak >50–90%). Winst in kwaliteit van leven, hoewel statistisch significant in lichamelijke domeinen, overschrijdt niet altijd minimale klinisch relevante verschillen. Gegevens over therapietrouw in de praktijk en langetermijnuitkomsten (>3 jaar) in onafhankelijke cohorten blijven beperkt. Bevindingen over lichaamssamenstelling zijn gemengd wat betreft functionele implicaties van verlies van vetvrije massa; sommige rapporten vermelden behouden of verbeterde kracht in combinatie met lichaamsbeweging, hoewel het risico op sarcopenie in kwetsbare populaties wordt besproken.

Bewijssyntheses, terugkerende beperkingen en catalogusimplicaties

Systematische reviews, meta-analyses en netwerkmeta-analyses (2024–2026) synthetiseren de SURPASS- en SURMOUNT-programma's als het vaststellen van tirzepatide onder de meest werkzame middelen voor gewichtsvermindering en glykemische verbetering in geïndexeerd

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.

gerandomiseerd bewijs, met cardiometabole nevenvoordelen die grotendeels worden toegeschreven aan gewichtsverlies plus directe incretine-effecten. Terugkerende beperkingen zijn onder meer overwegend industriële sponsoring van cruciale trials, uitval door gastro-intestinale klachten die bias kan introduceren in per-protocolanalyses, relatief korte tot middellange duur voor veel secundaire en veiligheids eindpunten, ondervertegenwoordiging van bepaalde demografische of comorbiditeitsprofielen, en de behoefte aan langere onafhankelijke follow-up van zeldzame gebeurtenissen, botgezondheid en duurzaamheid na stoppen. De zekerheid voor sterfte of specifieke ernstige ongunstige gebeurtenissen wordt vaak als laag of zeer laag beoordeeld door onnauwkeurigheid. Voor laboratoriumonderzoekers bieden deze geïndexeerde studies een gedetailleerd farmacologisch en fysiologisch kader voor het ontwerpen van experimenten met het gecatalogiseerde onderzoeksmateriaal, waarbij het belang wordt benadrukt van gecontroleerde omstandigheden, een geschikt vehiculum (bijvoorbeeld bacteriostatisch water voor reconstitutie in in-vitro- of dierwerk), dosisbereik in modelsystemen en meting van zowel werkzaamheidsmarkers als verdraagbaarheidssignalen. De gegevens onderstrepen het nut van tirzepatide als toolcompound voor het onderzoeken van duale incretinebiologie, en benadrukken tegelijk dat rapporten van klinische trials niet gelijkstaan aan instructies voor humane of veterinaire toepassing van het laboratoriumreagens.

Bronnen

• Willard FS, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. PMID: 32730231. (in_vitro)
• Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. (SURMOUNT-1)
• Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519. PMID: 34170647. (SURPASS-2)
• Meerdere meta-analyses uit 2024–2026 van gerandomiseerde trials over werkzaamheid, veiligheid, cardiovasculaire uitkomsten en lichaamssamenstelling (bijvoorbeeld BMJ Open-protocollen, BMC Medicine TSA, Cochrane-reviews en tijdschriftspecifieke syntheses geïndexeerd in PubMed).
• Aanvullende primaire publicaties van SURMOUNT en SURPASS, SUMMIT-HFpEF-gegevens en farmacovigilantieanalyses (FAERS-disproportionaliteit, 2022–2026) beschikbaar via PubMed en Europe PMC.

Alle beweringen zijn uitsluitend ontleend aan geïndexeerde primaire literatuur of systematische reviews. Er worden geen doses, toedieningsinstructies of therapeutische aanbevelingen gegeven. Materialen van Rierink Compounds zijn 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.