
CLINIC TERRAIN

Wetenschappelijke monografie

Ipamoreline: selectief GHSR1a-agonisme en GH-afgifte

Deze monografie beoordeelt ipamoreline als zelfstandige pentapeptide-agonist van de groeihormoonsecretagoogreceptor. Combinaties met CJC-1295 vallen buiten de bespreking. Gegevens over ghreline, andere GHRP's of orale ghreline-agonisten worden niet op ipamoreline overgedragen.

Versie 5.0

4 literatuurbronnen

Gedefinieerd pentapeptide

Bewijs bijgewerkt tot 2026-08-23

www.clinicterrain.com/nl/onderzoek/peptiden/ipamorelin

Samenvatting

Deze monografie beoordeelt ipamoreline als zelfstandige pentapeptide-agonist van de groeihormoonsecretagoogreceptor. Combinaties met CJC-1295 vallen buiten de bespreking. Gegevens over ghreline, andere GHRP's of orale ghreline-agonisten worden niet op ipamoreline overgedragen.

Kernbevindingen

01 · Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

Ipamoreline is een gedefinieerd pentapeptide dat de afgifte van groeihormoon stimuleert. De moleculaire identiteit en het bijbehorende bewijs staan los van elk ander peptide van de GH-as.

02 · Afsluitende toets bij mensen

Een fase 2-studie naar postoperatieve ileus omvatte 117 patiënten. De tijd tot het primaire eindpunt bedroeg 25,3 uur met ipamoreline tegenover 32,6 uur met placebo; het verschil was niet statistisch significant ($p=0,15$).

03 · Tegenbewijs en causale grenzen

De negatieve gecontroleerde studie toont rechtstreeks aan dat bevestigde receptorfarmacologie geen klinische toepassing met succes garandeert voor een gekozen indicatie. Ze begrenst die claim zonder de werking op GHSR1a te ontkennen.

Inhoud

Wetenschappelijk uitgangspunt

Moleculair dossier

Causale bewijskracht en grenzen van de vertaling

Historisch en internationaal onderzoekscorpus

1998-1999 · Vroeg ontwikkelingsprogramma voor een receptorselectieve secretagoog

2014-2016 · Een gastro-intestinale hypothese rechtstreeks op de proef gesteld

Mechanistische en biochemische redenering

GEMETEN · Korte verblijfsduur in plasma, eerdere endocriene piek

BEGRENSD · Een andere toedieningsroute vereist nieuwe PK-gegevens

GEMETEN · De doelwitwerking blijft staan na een negatieve uitkomst

GHSR1a is meer dan een GH-schakelaar

De timing van pulsen is belangrijk

Selectiviteit begrenst het mechanisme, niet de uitkomst

De negatieve studie laat zien waar de vertaalslag faalt

Wat is vastgesteld

Wat nog onduidelijk is

Zeven bewijsniveaus

Toepassing van de identiteitsregel

Toepassing van de bereikbaarheidsregel

Toepassing van de regel voor causale bewijskracht

Toepassing van de regel voor beoordeling bij mensen

Toepassing van de vertaalregel

Toepassing van de falsificatieregels

Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

Biochemisch mechanisme en doelwitarchitectuur

In-vivofarmacologie en blootstelling

Geïntegreerde fysiologie en individuele uitgangssituatie

Afsluitende toets bij mensen

Tegenbewijs en causale grenzen

Wetenschappelijke conclusie

Moleculair doelwit en endocrien signaal

Humane farmacokinetiek en farmacodynamiek

Gastro-intestinaal mechanisme

Gecontroleerd tegenbewijs bij mensen

Toepassing buiten de onderzochte indicatie

Methoden, dekking en traceerbaarheid

Wat zou de stelling kunnen weerleggen?

Onderzoeksagenda

Auteurschap en verantwoordelijkheid

Wetenschappelijk uitgangspunt

Deze monografie begint bij het molecuul en volgt de causale keten via biochemie, cellulaire mechanismen, blootstelling en geïntegreerde fysiologie. Populatiestudies komen pas bij de afsluitende toets aan bod: ze zijn bruikbaar voor de werkelijk onderzochte stelling, maar kunnen het molecuul niet definiëren of het causale model vervangen.

Identiteit bepaalt welke entiteit aanwezig is. Biochemie bepaalt wat kan reageren. Farmacologie bepaalt of die reactie bereikbaar is. Fysiologie bepaalt wat het systeem ermee doet. Statistische waarnemingen bij mensen komen als laatste en beoordelen alleen de daadwerkelijk onderzochte toedieningsweg, blootstelling, populatie en uitkomst.

Een populatiegemiddelde kan geen molecuul identificeren, mechanisme creëren of individuele reactie bepalen. Een aangetoond mechanisme blijft begrensd tot de bewezen causale stap. Een afsluitende studie kan de vertaling ervan onder vastgelegde omstandigheden bevestigen of weerleggen, maar nooit de onderliggende chemie herschrijven.

Moleculair dossier

Gedefinieerd pentapeptide; onafhankelijk van alle GHRH-analogen

Secretagoog die aangrijpt op de ghrelinereceptor

GHSR1a → hypofysair GH en gastro-intestinale neurale signalering

Bewijs over ghreline, andere GHRP's, orale ghreline-agonisten of CJC-combinaties kan niet aan ipamoreline worden toegeschreven. Toedieningsroute en pulskinetiek behoren tot de identiteit van het molecuul onder de betreffende gebruiksomstandigheden.

Causale bewijskracht en grenzen van de vertaling

Een kortlevend pentapeptide activeert GHSR1a en veroorzaakt bij mensen een GH-puls waarvan het tijdsverloop is gemeten.

Niveaus I-III aangetoond voor intraveneuze blootstelling en acute GH-farmacodynamiek

Tegenbewijs van klasse B bij postoperatieve ileus; D/E voor de meeste optimalisatieclaims

Of herhaalde pulsen via een specifieke toedieningsroute gunstige weefseluitkomsten opleveren zonder ongunstige aanpassing van GH/IGF-1 of de glucoseregulatie.

Receptorselectiviteit of een acute GH-puls toont geen voordeel aan voor slaap, herstel, lichaamssamenstelling of gezond ouder worden.

Deze kwalificatie geldt alleen voor de genoemde toedieningsweg, populatie en uitkomst. Ze rangschikt noch creëert de biochemische wetenschap van het molecuul.

Nut is een klinisch oordeel verderop in de keten. Het wetenschappelijke onderwerp is de werking zelf: wat verandert, bij welke blootstelling, in welke biologische toestand, en waar eindigt de gevolgtrekking?

Historisch en internationaal onderzoekscorpus

Ipamoreline kwam eind jaren 1990 voort uit het ontwikkelingsprogramma voor groeihormoonsecretagogen. Het kent geen eeuwenoude geschiedenis, maar de humane farmacokinetiek en acute endocriene farmacologie zijn rechtstreeks gemeten.

Selectiviteit en GH-afgifte zijn beter onderbouwd dan blootstelling bij herhaalde subcutane toepassing of duurzaam klinisch voordeel.

1998–1999 · Vroeg ontwikkelingsprogramma voor een receptorselectieve secretagoog

Vergelijkende farmacologie en de eerste humane farmacokinetische studies stelden de identiteit van een selectieve GH-secretagoog en een acute respons vast. Deze vroege publicaties blijven wetenschappelijk relevant omdat ze het molecuul definiëren en niet alleen latere uitkomsten beschrijven. [1,4]

2014–2016 · Een gastro-intestinale hypothese rechtstreeks op de proef gesteld

Het ileusprogramma vertaalde de mechanistische onderbouwing van motiliteitsbevordering naar een gecontroleerd eindpunt. De neutrale primaire uitkomst begrenst die klinische hypothese zonder de receptorwerking of acute GH-farmacologie te ontkennen. [2,3]

Mechanistische en biochemische redenering

Een biochemische stelling kan ook zonder klinische studie sterk zijn, maar de uitgangspunten, blootstelling en het toepassingsgebied moeten expliciet blijven. Elke onderstaande uitspraak is aangeduid volgens de redeneerstap waarop zij berust.

GEMETEN · Korte verblijfsduur in plasma, eerdere endocriene piek

In het intraveneuze experiment bij mensen bedroeg de terminale halfwaardetijd ongeveer twee uur en piekte GH rond 0,67 uur. Blootstelling aan het oorspronkelijke peptide en de daaropvolgende hormoonrespons vereisen daarom afzonderlijke tijdfuncties. [1]

BEGRENSD · Een andere toedieningsroute vereist nieuwe PK-gegevens

Een intraveneus infuus geeft volledige toevoer aan het vaatstelsel. Zonder metingen van absorptie en herhaalde dosering kan dit niet worden omgerekend naar subcutane biologische beschikbaarheid of een blootstellingscurve bij toediening voor het slapengaan. [1]

GEMETEN · De doelwitwerking blijft staan na een negatieve uitkomst

Het gecontroleerde ileuseindpunt verbeterde niet significant onder het onderzochte schema. Dit laat helder zien dat geldige farmacologie het gekozen klinische resultaat niet garandeert. [2]

GHSR1a is meer dan een GH-schakelaar

De ghrelinereceptor verbindt hypofysaire secretie met autonome en gastro-intestinale fysiologie. Eén doelwit kan dus zowel endocriene als motiliteitseffecten veroorzaken, waarvan de relevantie afhangt van route, dosis en weefselblootstelling. [1,2]

De timing van pulsen is belangrijk

Humane intraveneuze studies plaatsen de piek in GH-respons ruim vóór het einde van de terminale peptide-eliminatie. De concentratie van het oorspronkelijke peptide, de GH-puls en het daaropvolgende IGF-1 hebben verschillende tijdschalen. Ze moeten afzonderlijk worden gemeten en niet worden samengevoegd tot één effect. [1]

Selectiviteit begrenst het mechanisme, niet de uitkomst

Relatieve selectiviteit ten opzichte van eerdere secretagogen kan bepaalde endocriene signalen buiten het doelwit verminderen, maar garandeert geen klinisch profiel zonder ongewenste effecten. De hypofysaire uitgangreserve, voedingstoestand, herhaalde blootstelling en terugkoppeling kunnen de respons nog steeds veranderen. [1]

De negatieve studie laat zien waar de vertaalslag faalt

Een samenhangend motiliteitsbevorderend mechanisme en dierfysiologische bevindingen leidden niet tot een statistisch aangetoond effect op het primaire postoperatieve eindpunt. Dat begrenst de onderzochte klinische hypothese, terwijl receptorwerking en acute GH-farmacologie overeind blijven. [2,3]

Wat is vastgesteld

Gedefinieerd pentapeptide

GHSR1a als doelwit

Humane intraveneuze PK en GH-respons

Wat nog onduidelijk is

Farmacokinetiek van andere toedieningsroutes

Werkzaamheid per beoogde uitkomst

Langetermijngevolgen voor GH/IGF-1

Zeven bewijsniveaus

De niveaus I-V vormen het causale en translationele model. Waarnemingen bij mensen en gecontroleerde klinische studies toetsen vervolgens de volledige stelling bij de daadwerkelijk onderzochte toedieningsweg, blootstelling, populatie en uitkomst. Een studie is de afsluitende beoordeling, niet de bron van moleculaire waarheid.

I. Moleculaire identiteit en chemie: Welke exacte sequentie, eindgroepchemie, formulering en toedieningsweg zijn aanwezig?

II. Biochemie en doelwitarchitectuur: Welke reacties, bindingsgebeurtenissen en signaaltappen zijn fysiek mogelijk?

III. Cellen en ex-vivoweefsel: Wat verandert in de relevante cel of het geïsoleerde weefselsysteem?

IV. Diermodellen en in-vivofarmacologie: Bereikt de blootstelling het mechanisme in een geïntegreerd organisme?

V. Geïntegreerde fysiologie en vertaling: Hoe veranderen weefseltoestand, terugkoppeling, dosis en individuele fysiologische uitgangssituatie de respons?

VI. Humane farmacokinetiek en observationeel signaal: Is de entiteit bij mensen aanwezig, wordt ze verdragen en hangt ze samen met een signaal?

VII. Gecontroleerde klinische studies: Verandert het vastgelegde protocol een vooraf bepaalde patiëntrelevante uitkomst?

Toepassing van de identiteitsregel

Bewijs over ghreline, andere GHRP's, orale ghreline-agonisten of CJC-combinaties kan niet aan ipamoreline worden toegeschreven. Toedieningsroute en pulskinetiek behoren tot de identiteit van het molecuul onder de betreffende gebruiksomstandigheden.

Toepassing van de bereikbaarheidsregel

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers die intraveneuze infusies kregen, was de farmacokinetiek dosisproportioneel, bedroeg de terminale halfwaardetijd ongeveer twee uur en piekte de GH-afgifte rond 0,67 uur. Deze gegevens horen bij het onderzochte intraveneuze protocol. De beslissende blootstellingsvoorwaarden voor ipamoreline blijven daarom specifiek voor molecuul, formulering en toedieningsroute.

Toepassing van de regel voor causale bewijskracht

Een kortlevend pentapeptide activeert GHSR1a en veroorzaakt bij mensen een GH-puls waarvan het tijdsverloop is gemeten. De huidige causale diepgang ligt daarmee op niveaus I-III, aangetoond voor intraveneuze blootstelling en acute GH-farmacodynamiek. Deze beoordeling beschrijft welke schakels van het mechanisme zijn bewezen; het is geen consumentenwaardering en ze kan niet worden omgezet in een algemene belofte van voordeel.

Toepassing van de regel voor beoordeling bij mensen

Tegenbewijs van klasse B bij postoperatieve ileus; D/E voor de meeste optimalisatieclaims. Deze eindbeoordeling geldt alleen voor de daadwerkelijk waargenomen populatie, route, blootstelling en uitkomst. Ze versterkt noch ontkracht een andere schakel in de causale keten van ipamoreline.

Toepassing van de vertaalregel

Of herhaalde pulsen via een specifieke toedieningsroute gunstige weefseluitkomsten opleveren zonder ongunstige aanpassing van GH/IGF-1 of de glucoseregulatie. Receptorselectiviteit of een acute GH-puls toont geen voordeel aan voor slaap, herstel, lichaamssamenstelling of gezond ouder worden.

Toepassing van de falsificatieregel

De interpretatie moet veranderen als een van de beslissende uitspraken niet standhoudt. Voor ipamoreline zijn de vooraf vastgelegde toetsen: uitblijvende GH-verandering na bevestigde blootstelling zou de doelwitwerking ter discussie stellen. Herhaalde pulsen zonder uitkomstverbetering zouden de gelijkstelling van GH-respons aan klinische respons weerleggen. De gecontroleerde ileusuitkomst weerlegt al een betrouwbaar voordeel voor het onderzochte schema en eindpunt. Dit zijn actieve grenzen aan de conclusie, geen onderzoeksvragen die achteraf aan een gunstig verhaal worden toegevoegd.

Moleculaire identiteit en nauwkeurige afbakening van de entiteit

Ipamoreline is een gedefinieerd pentapeptide dat de afgifte van groeihormoon stimuleert. De moleculaire identiteit en het bijbehorende bewijs staan los van elk ander peptide van de GH-as.

Biochemisch mechanisme en doelwitarchitectuur

Ipamoreline activeert de ghrelinereceptor GHSR1a en veroorzaakt groeihormoonafgifte. Receptorselectiviteit bepaalt het mechanisme, maar garandeert geen betekenisvolle klinische uitkomst.

In-vivofarmacologie en blootstelling

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers die intraveneuze infusies kregen, was de farmacokinetiek dosisproportioneel, bedroeg de terminale halfwaardetijd ongeveer twee uur en piekte de GH-afgifte rond 0,67 uur. Deze gegevens horen bij het onderzochte intraveneuze protocol.

Geïntegreerde fysiologie en individuele uitgangssituatie

Ipamoreline werkt binnen het netwerk van ghreline en groeihormoon, waar voedingstoestand, slaap, glucoseregulatie, hypofysaire reserve en terugkoppeling via IGF-1 de respons beïnvloeden. Een tijdelijke GH-puls is een proximale fysiologische gebeurtenis. Of die motiliteit, herstel of lichaamssamenstelling verbetert, hangt af van het downstreamsysteem en valt niet uit de piekamplitude alleen af te leiden.

Afsluitende toets bij mensen

Een fase 2-studie naar postoperatieve ileus omvatte 117 patiënten. De tijd tot het primaire eindpunt bedroeg 25,3 uur met ipamoreline tegenover 32,6 uur met placebo; het verschil was niet statistisch significant ($p=0,15$).

Tegenbewijs en causale grenzen

De negatieve gecontroleerde studie toont rechtstreeks aan dat bevestigde receptorfarmacologie geen klinische toepassing met succes garandeert voor een gekozen indicatie. Ze begrenst die claim zonder de werking op GHSR1a te ontkennen.

Wetenschappelijke conclusie

Ipamoreline heeft een gedefinieerde identiteit, humane PK en aangetoonde doelwitwerking bij mensen, maar ook een klinisch belangrijke negatieve studie. Iedere nieuwe hypothese moet route, fenotype en uitkomst specificeren in plaats van een algemeen GH-verhaal over te nemen.

Moleculair doelwit en endocrien signaal

Ipamoreline is een gedefinieerd pentapeptide dat GHSR1a, de ghrelinereceptor, activeert. Receptoractivatie kan hypofysaire GH-afgifte stimuleren en ook gastro-intestinale motiliteitsroutes aanspreken. Het gaat om verwante receptoreffecten, maar niet om onderling uitwisselbare klinische indicaties. [1,2,4]

Selectiviteit ten opzichte van eerdere GH-secretagogen is vastgesteld in vergelijkende experimentele systemen. Het is een farmacologische eigenschap en geen garantie voor een klinisch fenotype zonder ongewenste effecten. De endocriene respons hangt nog steeds af van dosis, route, hypofysaire uitgangreserve, IGF-1-terugkoppeling, voedingstoestand en herhaalde blootstelling. [1,4]

Humane farmacokinetiek en farmacodynamiek

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers onder intraveneuze infusie was de blootstelling dosisproportioneel en bedroeg de terminale halfwaardetijd ongeveer twee uur. GH-afgifte piekte rond 0,67 uur. Deze waarnemingen beschrijven een intraveneus experiment; ze beschrijven niet automatisch subcutane blootstelling of herhaalde toediening voor het slapengaan. [1]

Een korte plasmahalfwaardetijd kan toch een biologisch effect geven dat langer aanhoudt dan het oorspronkelijke peptide meetbaar is, maar die duur moet worden aangetoond en niet aangenomen. De GH-puls, het daaropvolgende IGF-1 en de patiëntuitkomst liggen op verschillende tijdschalen en vragen afzonderlijke metingen. [1]

Gastro-intestinaal mechanisme

In een knaagdiermodel van postoperatieve ileus versnelde ipamoreline de maaglediging en herstelde het verstoorde contractiele reacties via een ghrelinereceptorgemedieerde route met cholinerge exciterende neuronen. Dit biedt een samenhangend mechanisme voor de indicatie die vervolgens bij mensen is getest. [3]

Het preklinische resultaat is waardevol omdat het receptor, weefselfysiologie en een uitkomst verbindt. Het toont ook de grens van mechanistische voorspelling: een plausibele en experimenteel onderbouwde motiliteitsbevorderende route garandeerde geen succes op het primaire humane eindpunt. [2,3]

Gecontroleerd tegenbewijs bij mensen

De multicentrische fase 2-studie naar postoperatieve ileus randomiseerde 117 patiënten na darmresectie naar intraveneus ipamoreline of placebo. De tijd tot het primaire samengestelde eindpunt bedroeg 25,3 uur met ipamoreline en 32,6 uur met placebo, maar het verschil was niet statistisch significant ($p=0,15$). [2]

Deze negatieve studie ontkracht noch GHSR1a-binding, noch GH-afgifte, noch motiliteitsbevorderende activiteit bij dieren. Ze begrenst de claim dat het onderzochte intraveneuze schema een betrouwbaar postoperatief klinisch voordeel oplevert. Mechanisme en klinische validatie beantwoorden verschillende vragen en kunnen terecht uiteenlopen. [1,2,3]

Toepassing buiten de onderzochte indicatie

Claims over slaap, herstel, lichaamssamenstelling of gezond ouder worden zijn niet onderbouwd door het ileusprogramma of een acute GH-puls. Ze vereisen eigen farmacokinetiek per toedieningsroute, functionele uitkomsten en longitudinale metabole beoordeling. [1,2]

Herhaalde stimulatie van de GH/IGF-1-as roept bewakingsvragen op rond glucoseregulatie, oedeem, paresthesieën en proliferatieve omstandigheden. Deze domeinen zijn mechanistisch voorzienbaar; hun omvang onder een bepaald schema moet empirisch worden vastgesteld. [1]

Methoden, dekking en traceerbaarheid

Dit is een samengestelde mechanistische monografie op basis van geselecteerde primaire bronnen. Ze claimt niet de volledigheid van een systematisch literatuuroverzicht. Een niet teruggevonden resultaat is geen bewijs dat een effect afwezig is.

Primaire bronnen uit PubMed/MEDLINE, geïndexeerde Russischtalige samenvattingen en het volgen van referentieketens voor entiteitbepalende, historische en translationele studies. Taal, geografie, regelgevingsstatus en tijdschrifttrends zijn geen bewijsniveaus.

10 uitgebreide beweringseenheden plus 2 historische vermeldingen en 3 vermeldingen over mechanistische berekening; 4 aangehaalde publicaties in het volledige corpus.

Identiteit → fysieke begrenzing → gemeten reactie of binding → bereikbare blootstelling → systeemrespons → uitkomst. Statistische significantie creëert geen mechanisme; mechanistische aannemelijkheid creëert geen patiëntuitkomst.

Referentienummers verwijzen rechtstreeks naar geïndexeerde bronnen. Dit corpus documenteert de hier gedane uitspraken en wordt niet gepresenteerd als een uitputtende systematische zoekactie. Opname in een index verhoogt de bewijsklasse van een studie niet.

Wat zou de stelling kunnen weerleggen?

Een wetenschappelijke monografie moet niet alleen uitleggen waarom een mechanisme kan kloppen, maar ook welke waarneming de gevolgtrekking zou verzwakken of weerleggen.

Uitblijvende GH-verandering na bevestigde blootstelling zou de doelwitwerking ter discussie stellen.

Herhaalde pulsen zonder uitkomstverbetering zouden de gelijkstelling van GH-respons aan klinische respons weerleggen.

De gecontroleerde ileusuitkomst weerlegt al een betrouwbaar voordeel voor het onderzochte schema en eindpunt.

Onderzoeksagenda

Een bruikbare onderzoeksagenda pakt de zwakste schakel in de keten van identiteit tot uitkomst aan. Ze voegt niet alleen meer waarnemingen van hetzelfde type toe.

Toedieningsspecifieke PK voor subcutane en intranasale routes

GH- en IGF-1-dynamiek bij herhaalde dosering

Gecontroleerde uitkomsten voor herstel en lichaamssamenstelling

Effecten op glucose en slaap

Responsvoorspellers ondanks de negatieve ileusstudie

Auteurschap en verantwoordelijkheid

Valentine Wibowo, klinisch onderzoeker bij de Clinic Terrain Clinical Intelligence Unit, verzorgde de conceptvorming, bewijssynthese, wetenschappelijke interpretatie en tekst. dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPH voerde de medische beoordeling uit en keurde de oorspronkelijke Engelse publicatie goed. De interne medische beoordeling wordt niet voorgesteld als onafhankelijke collegiale toetsing.

Er werden geen nieuwe patiëntgegevens verzameld en geen nieuwe onderzoeken bij mensen uitgevoerd. De auteur en beoordelaar verklaren geen persoonlijke financiële belangenconflicten te hebben. Clinic Terrain en Klinik Pratama Cepat Sehat verlenen klinische diensten; deze institutionele relatie wordt vermeld.

Literatuur

[1] Gobburu et al. Pharm Res. 1999;16:1412-1416.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10496658/>

[2] Beck et al. Int J Colorectal Dis. 2014;29:1527-1534.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331030/>

[3] Venkova et al. Ipamorelin accelerates gastric emptying in a rodent model of postoperative ileus. Exp Biol Med. 2016.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186127/>

[4] Raun et al. Eur J Endocrinol. 1998;139:552-561.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9849822/>