Neue Abnehmpille in den Startlöchern

Orforglipron ist ein oraler, nicht-peptidischer GLP-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA), der in den USA und im Vereinigten Königreich zur Behandlung von Adipositas zugelassen wurde. In der Schweiz läuft der Zulassungsantrag für die Behandlung von Adipositas und für Typ-2-Diabetes. Während bei einigen peptidischen GLP-1-Rezeptoragonisten ein kardiovaskulärer Nutzen nachgewiesen wurde, ist die kardiovaskuläre Sicherheit von nicht-peptidischen GLP-1-RA bislang nicht untersucht worden. Um dies zu testen, erhielten in der offenen ACHIEVE-4-Nichtunterlegenheitsstudie 2749 Patienten mit Typ-2-Diabetes und erhöhtem kardiovaskulären Risiko einmal täglich entweder Orforglipron in der maximal verträglichen Dosis oder Insulin glargin. Als primärer Endpunkt waren schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE-4: kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Hirnschlag oder Hospitalisation infolge instabiler Angina pectoris) definiert. Die Nachbeobachtungszeit betrug median zwei Jahre. Im Ergebnis zeigte Orforglipron ein um 16% tieferes Risiko für MACE-4, womit die Nichtunterlegenheit bewiesen war.

Beim sekundären Endpunkt Blutzuckersenkung zeigte sich für das Verum eine signifikante Überlegenheit mit einer um 0,5% stärkeren Senkung des HbA1c-Werts im Vergleich zur Kontrolle. Hinsichtlich des zweiten sekundären Endpunkts Gewichtsreduktion war Orforglipron mit einem Gewichtsverlust von 7,8% versus + 1,12% unter Insulin glargin ebenfalls signifikant überlegen. Die Wirkung bezüglich Blutzucker- und Gewichtssenkung war bis zu Woche 104 anhaltend. Die Nebenwirkungen für diese Wirkstoffklasse waren erwartungsgemäss gastrointestinaler Natur und häufig (62 vs. 14%), schwere klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien traten unter Orforglipron seltener auf als unter Insulin glargin (6,8 vs. 19,2%). Zu Todesfällen kam es in der Kontrollgruppe häufiger (1,4 vs. 3,2%). Diese wurden jedoch, mit einer Ausnahme in der Insulin-Glargin-Gruppe, als behandlungsunabhängig eingestuft. Die Studie wurde am EASD-Kongress vorgestellt und zeitgleich im «Lancet» publiziert. **vh**

Quelle: Klein KR et al.: Cardiovascular safety of orforglipron versus insulin glargine in adults with type 2 diabetes at increased cardiovascular risk (ACHIEVE-4): a phase 3, event-driven, randomised, open-label, non-inferiority, active comparator trial. Lancet. 2026 September 30; published online. doi:10.1016/S0140-6736(26)01865-9