

Verlaagt oraal semaglutide de cardiovasculaire complicaties bij diabetespatiënten?

Mogen we van een oraal GLP-1-analoog een cardiovasculair voordeel verwachten, waar dat tot dusver alleen overtuigend werd aangetoond voor injecteerbare GLP-1-analogen? De SOUL-studie met oraal semaglutide brengt nieuwe elementen aan bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico.

Kernboodschappen

- De SOUL-studie is een grote internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde studie die uitgevoerd werd bij bijna 10 000 patiënten, over een periode van 4 jaar.
- De SOUL-studie vergeleek het effect van **oraal semaglutide** op het optreden van majeure cardiovasculaire events met dat van placebo bij patiënten met **type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico**.
- De studiemedicatie werd toegediend bovenop de standaardzorg voor diabetes en cardiovasculaire preventie.
- Oraal semaglutide verlaagt het risico op majeure cardiovasculaire events met een geschatte NNT van 56 (over een periode van 4 jaar). Er moesten dus 56 patiënten gedurende ongeveer 4 jaar behandeld worden om één majeur cardiovasculair event te voorkomen. De winst met oraal semaglutide in de SOUL-studie is van dezelfde grootteorde als de winst met injecteerbaar semaglutide in de SUSTAIN-6-studie.
- De veiligheidsgegevens brengen geen nieuwe elementen aan. Semaglutide werd vaker stopgezet dan placebo als gevolg van gastro-intestinale ongewenste events.
- Bij de interpretatie van de resultaten moeten we er rekening mee houden dat die slechts beperkt veralgemeenbaar zijn als gevolg van de bestudeerde populatie en de ondervertegenwoordiging van bepaalde groepen.
- **Conclusie van het BCFI:** oraal semaglutide is een vergelijkbaar alternatief voor injecteerbaar semaglutide bij bepaalde patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico bij wie de toediening via injectie een belemmering vormt. Een voorwaarde voor de orale toedieningsweg is wel dat de toedieningswijze strikt gerespecteerd wordt.

Waarom is deze studie belangrijk?

Meerdere klinische studies toonden voor bepaalde injecteerbare GLP-1-analogen (waaronder semaglutide) een daling van het aantal majeure cardiovasculaire events ten opzichte van placebo bij patiënten met type 2-diabetes^{1, 2, 3, 4}. Voor oraal semaglutide toonden de beschikbare studies tot dusver geen cardiovasculair voordeel⁵. Ook voor de gliptinen, die eveneens ingrijpen op het incretinesysteem en oraal worden toegediend, tonen de beschikbare studies geen cardiovasculair voordeel. De hier besproken SOUL-studie⁶ onderzocht het effect van oraal semaglutide op de incidentie van majeure cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico (cardiovasculaire antecedenten en/of chronische nierinsufficiëntie).

Opzet van de studie

- Internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.
- **Populatie:**
 - 9 650 patiënten $\geq$ 50 jaar (gemiddelde leeftijd 66 jaar) met type 2-diabetes, gemiddelde BMI 31 kg/m².
 - Inclusiecriteria: bevestigde atherosclerotische cardiovasculaire aandoening, chronische nierinsufficiëntie gedefinieerd als een eGFR < 60 ml/min./1,73 m² (met uitzondering van terminale nierinsufficiëntie) of beide.
 - Gemiddelde HbA1c: 8%.
 - Gemiddelde eGFR: 74 ml/min./1,73 m² (bij 70% was de eGFR hoger dan 60 ml/min./1,73 m² en bij slechts 12,5% was de eGFR lager dan 45 ml/min./1,73 m²).
- **Elke deelnemer kreeg een standaardbehandeling:** bloedglucoseverlagende behandeling en cardiovasculaire preventie, conform de plaatselijke richtlijnen (zie + meer info).
 - **Interventie:** semaglutide oraal (streefdosis 14 mg 1x/dag met een programma voor dosisverhoging).

– **Comparator:** placebo.

- Bloedglucoseverlagende behandelingen bij inclusie (percentage van de patiënten): metformine (ongeveer 76%), insuline (ongeveer 50%), hypoglykemiërende sulfamiden (ongeveer 29%), gliflozinen (ongeveer 27%), gliptinen (ongeveer 23%), glitazonen (ongeveer 4%), inhibitoren van de α -glucosidasen (ongeveer 2%)
- Cardiovasculaire behandeling bij inclusie (percentage van de patiënten): hypolipemiërende middelen (ongeveer 89%), antitrombotica (ongeveer 77%), bètablokkers (ongeveer 64%), diuretica (ongeveer 42%), ACE-remmers (ongeveer 41%), sartanen (ongeveer 38%), calciumantagonisten (ongeveer 37%), anticoagulantia (ongeveer 9%), sacubitril/valsartan-complex (ongeveer 0,4%)

- **Duur van de follow-up (mediaanwaarde):** 4 jaar.
- **Primair eindpunt:** het optreden van een eerste majeur cardiovasculair event (*Major Adverse Cardiac Event* of MACE: cerebrovasculair accident (CVA), niet-fataal myocardinfarct en cardiovasculaire sterfte) na randomisatie.
- **“Confirmatoire” secundaire eindpunten** waren: ernstige renale events, cardiovasculaire mortaliteit en ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen (zie + meer info).

- De zogenoemde “confirmatoire” secundaire eindpunten worden geëvalueerd volgens een vooraf vastgelegde hiërarchische volgorde, doorgaans nadat de significantie van het primair eindpunt is aangetoond. Deze aanpak maakt het mogelijk meerdere hypothesen te toetsen terwijl het globale risico op vals-positieve resultaten (type I-fout) onder controle wordt gehouden. Concreet worden de eindpunten geanalyseerd in een vooraf bepaalde volgorde: zolang een eindpunt statistische significantie bereikt, kan de toetsing van het volgende eindpunt “confirmatoir” worden geïnterpreteerd. Indien een eindpunt echter niet statistisch significant is, wordt de hiërarchische analyse stopgezet: de daaropvolgende eindpunten kunnen nog wel worden geanalyseerd, maar hun resultaten moeten als “exploratoir” worden beschouwd en hebben geen bewijskracht.
- In deze studie was de volgorde van de analyse als volgt: ernstige renale events, gevolgd door cardiovasculaire mortaliteit en vervolgens door ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen.
 - Het eindpunt “ernstige renale events” was een samengesteld eindpunt van 5 criteria: cardiovasculaire sterfte, renale sterfte, aanhoudende daling van de GFR met minstens 50% ten opzichte van de beginwaarde, GFR aanhoudend $< 15 \text{ ml/min./1,73 m}^2$, en het starten van een niervervangende behandeling door middel van dialyse of transplantatie.
 - Ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen was een samengesteld eindpunt van twee criteria: ziekenhuisopname wegens acute ischemie in een lidmaat en ziekenhuisopname wegens chronische ischemie in een lidmaat.

- Wat de **veiligheidsgegevens** betreft was er in het protocol vooral aandacht voor het verzamelen van de ernstige ongewenste events, de ongewenste events die tot stopzetting van de behandeling leidden en enkele specifieke ongewenste events, zoals aandoeningen van de galblaas, pancreatitis, diabetische retinopathie, ernstige hypoglykemie en neoplasma's.

Resultaten in het kort

- **Primair eindpunt (majeure cardiovasculaire events)**
 - Incidentie:
 - Semaglutide: **12,0%**
 - Placebo: **13,8%**
 - **Hazard ratio (HR):** 0,86 (95% BI: 0,77–0,96, statistisch significant)
 - **Absolute risicoreductie (ARR):** 1,8%
 - **Number needed to treat (NNT):** ongeveer 56 (over een periode van 4 jaar)
 - De daling van de incidentie van majeure cardiovasculaire events was vooral te wijten aan een daling van de incidentie van **niet-fataal myocardinfarct** (HR 0,74; 95% BI: 0,61–0,89, statistisch significant).
- **Secundaire eindpunten (“confirmatoir”)**
 - **Ernstige renale events:** geen verschil tussen de studiegroepen (HR 0,91; 95% BI: 0,80–1,05, statistisch niet significant)
 - Aangezien het resultaat voor het eerste secundaire eindpunt niet statistisch significant was, worden de resultaten van de volgende secundaire eindpunten alleen “exploratoir” beoordeeld.
 - **Cardiovasculaire sterfte:** HR 0,93; 95% BI: 0,80 - 1,09.
 - **Ernstige ongewenste events ter hoogte van de ledematen:** HR 0,71; 95% BI: 0,52 - 0,96.

- **Ernstige ongewenste events**

- Er waren **globaal gezien significant minder ernstige ongewenste events met semaglutide** dan met placebo (47,9% versus 50,3%; $p = 0,02$).
- Er waren significante verschillen tussen de groepen (semaglutide versus placebo) voor volgende events:
 - **Cardiale stoornissen**, die **significant minder vaak voorkwamen met semaglutide** dan met placebo (17,8% versus 19,8%; $p = 0,02$).
 - **Neoplasma's** (goedaardig, kwaadaardig of onbepaald), die **significant vaker voorkomen met semaglutide** dan met placebo (6,8% versus 5,7%; $p = 0,02$).
- **Ongewenste events die leidden tot stopzetting van de behandeling:**
 - **Frequenter met semaglutide** dan met placebo (15,5% versus 11,6%; $p < 0,001$).
 - Het ging vooral over **gastro-intestinale stoornissen** (6,4% versus 2%; $p < 0,001$).
- Andere specifieke ongewenste events:
 - Er werd geen verschil tussen de groepen gezien voor het risico op pancreatitis, retinopathie of ernstige hypoglykemie.
 - **“Acute aandoeningen van de galblaas”** waren **frequenter met semaglutide** dan met placebo (2,8% versus 2,2%; $p = 0,04$).

Beperkingen van de studie

- De bestudeerde populatie was niet representatief voor alle patiënten met type 2-diabetes, waardoor de resultaten niet veralgemeend kunnen worden. De SOUL-studie includeerde vooral patiënten met hoog cardiovasculair risico. Bepaalde kwetsbare groepen waren ondervertegenwoordigd, zoals:
 - mensen van Afrikaanse oorsprong (minder dan 3%), terwijl diabetes meer voorkomt in die populatie;
 - vrouwen (minder dan 30%), terwijl ze een hoger risico lopen op cardiovasculaire aandoeningen en sterfte als gevolg ervan.
- Oraal semaglutide werd niet direct vergeleken met injecteerbaar semaglutide of andere alternatieven (andere GLP-1-analoog/gliflozine).

Commentaar van het BCFI

- De SOUL-studie⁶ toont dat **oraal semaglutide beschermt tegen majeure cardiovasculaire events bij diabetespatiënten met hoog cardiovasculair risico**, en dat de **gebruiksveiligheid geruststellend is**. De geschatte NNT om over een periode van vier jaar één majeur cardiovasculair event te voorkomen, is ongeveer 56. Er moesten dus 56 patiënten gedurende ongeveer 4 jaar behandeld worden om één eerste majeur cardiovasculair event (cardiovasculaire sterfte, CVA of myocardinfarct) te voorkomen. De winst met oraal semaglutide is **van dezelfde grootteorde** als de winst met **injecteerbaar semaglutide** in de SUSTAIN-6-studie²: geschatte NNT van ongeveer 44 om één majeur cardiovasculair event te voorkomen over een periode van 2 jaar. De opzet van deze 2 studies en de geïnccludeerde populaties verschillen licht. Direct vergelijkende studies zijn absoluut noodzakelijk om uit te maken of het effect van oraal semaglutide verschilt van dat van injecteerbaar semaglutide.
- Op het jaarlijkse congres van de *European Renal Association* was er **discussie over het feit dat er** in deze SOUL-studie **geen renaal voordeel werd gezien** met oraal semaglutide⁷. In de FLOW-studie⁸ met injecteerbaar semaglutide werd immers wél een gunstig effect gezien op een identiek samengesteld renaal eindpunt, maar het ging in de FLOW-studie om een primair eindpunt. De FLOW-studie⁸, waarover binnenkort een artikel verschijnt in de Folia, includeerde enkel patiënten met chronische nierinsufficiëntie, en in een duidelijk verder gevorderd stadium dan het geval was in de SOUL-studie.
- Er waren significant **minder ernstige ongewenste events met semaglutide**, vooral omdat “hartstoornissen” significant minder vaak voorkwamen met semaglutide dan met de placebo. Dat strookt met de resultaten voor het primair eindpunt: minder majeure cardiovasculaire events met oraal semaglutide dan met placebo.
- Er waren significant **meer stopzettingen van de behandeling wegens ongewenste events met semaglutide**, vooral als gevolg van gastro-intestinale stoornissen. Er waren ook meer **acute aandoeningen van de galblaas**. Dat bevestigt de eerdere gegevens. Het significant hogere risico op neoplasie (kwaad- en goedaardig samen) moet verder worden opgevolgd.
- **Het belangrijkste voordeel van een orale toediening** is dat die beter aanvaard wordt door patiënten die geen injecties willen. De gastro-intestinale ongewenste events en de strikte toedieningswijze (nuchter, beperkte hoeveelheid water, 30 min. wachten alvorens te eten of andere geneesmiddelen in te nemen) kunnen de therapietrouw echter negatief beïnvloeden. Om optimaal voordeel te halen uit een orale behandeling met semaglutide, moeten de patiënten strikt worden geselecteerd en een gepaste voorlichting krijgen.
- **Conclusie van het BCFI:** oraal semaglutide is een vergelijkbaar alternatief voor injecteerbaar semaglutide bij bepaalde

patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico bij wie de toediening via injectie een belemmering vormt. Een voorwaarde voor de orale toedieningsweg is wel dat de toedieningswijze strikt gerespecteerd wordt.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Semaglutide oraal bij diabetes: Rybelsus® (zie Repertorium)

Bronnen

- 1 Marso SP, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. doi: 10.1056/NEJMoa1603827. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27295427; PMCID: PMC4985288.
- 2 Marso SP, et al ; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
- 3 Hernandez AF, et al ; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 27;392(10157):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30291013.
- 4 Gerstein HC, et al ; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. Epub 2019 Jun 9. PMID: 31189511.
- 5 Husain M, et al ; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157.
- 6 McGuire DK, et al ; SOUL Study Group. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025 May 29;392(20):2001-2012. doi: 10.1056/NEJMoa2501006. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40162642.
- 7 Melville, NA (2025, June 17). Oral Semaglutide: Trends Suggest Potential Kidney Benefits. Medscape. Retrieved from <https://www.medscape.com/viewarticle/oral-semaglutide-trends-suggest-potential-kidney-benefits-2025a1000g4w?form=fpf>
- 8 Perkovic V, et al ; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347. Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.