

SOUL-Studie

Oraler GLP-1-RA verringert kardiovaskuläre Ereignisse

Für den subkutan zu verabreichenden GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) Semaglutid war in den vergangenen Jahren der Beweis zur kardiovaskulären Unbedenklichkeit erbracht. Für die später entwickelte orale Form wurden diese Daten kürzlich publiziert. Am Jahrestag der European Association for the Study of Diabetes (EASD) ist die kardiovaskuläre Outcome-studie SOUL besprochen und Subanalysen präsentiert worden.

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) werden überwiegend bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eingesetzt, hauptsächlich zur Senkung des HbA1c-Werts und des Bodymass-Indexes (BMI). Die meisten GLP-1-RA sind subkutan zu verabreichen, von Semaglutid gibt es neben der subkutanen auch eine orale Form. Über die glykämische Kontrolle und Gewichtsreduktion hinaus haben einige GLP-1-RA kardiovaskuläre Vorteile bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt (1,2).

Inzwischen wurde mit der SOUL-Studie die erste kardiovaskuläre Endpunktstudie mit der oralen Form von Semaglutid bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und atherosklerosebedingter kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) und/oder chronischer Nierenerkrankung (CKD) abgeschlossen und publiziert (3). Dabei erhielten 9650 über 50-jährige Teilnehmer doppelblind randomisiert entweder orales Semaglutid 14 mg oder Plazebo zusätzlich zur Standardtherapie während median 49,5 Monaten. Das Ergebnis zeigte eine signifikante relative Risikoreduktion um 14% für den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Hirnschlag) (Hazard Ratio [HR]: 0,86; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,77–0,96; $p = 0,006$). Die Nebenwirkungsrate lag bei 47,9% in der Semaglutid- und 50,3% in der Plazebogruppe, die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen betrug 5,0 bzw. 4,4% (3). Damit hatten Patienten mit Typ-2-Diabetes und ASCVD und CKD unter dem oralen Semaglutid im Vergleich zu Plazebo ein signifikant tieferes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse ohne Anstieg von schweren Nebenwirkungen (3).

Subanalysen zu HbA1c, BMI und Hospitalisationen

Am EASD-Kongress wurde nun eine Post-hoc-Analyse präsentiert, die der Frage nachging, ob ein anfänglicher HbA1c-Wert oder BMI den kardiovaskulären Nutzen in irgendeiner Form beeinflusst. Dazu wurden die Patientendaten anhand ihrer Ausgangswerte der HbA1c und BMI in je zwei Gruppen aufgeteilt: $\text{HbA1c} \leq 8\%$ und $\text{HbA1c} \geq 8\%$ bzw. $\text{BMI} \leq 30 \text{ kg/m}^2$ und $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Die Analyse ergab, dass der kardiovaskuläre Nutzen über alle Gewichtsklassen konsistent blieb.

Hinsichtlich des HbA1c-Werts zeigte sich, dass der Benefit bei höheren Ausgangswerten grösser erschien. Allerdings hätten sich während der Studie beide Parameter naturgemäß verändert. Dies blieb jedoch ohne grossen Einfluss auf die kardiovaskuläre Wirkung, wie Prof. Dr. Silvio Inzucchi, Endocrinology, Yale School of Medicine New Haven (USA), erklärte.

Eine weitere, am Kongress präsentierte vordefinierte Subanalyse der SOUL-Studie untersuchte die Hospitalisationsraten während der Studie. Dabei zeigte sich Folgendes: Die Patienten unter dem oralen Semaglutid verzeichneten im Vergleich zur Plazebogruppe signifikant weniger Ersthospitalisationen, eine geringere Anzahl Hospitalisationen und weniger Spitalaufenthalte, die länger als drei Tage in Anspruch nahmen oder mit dem Tod endeten sowie insgesamt weniger Spitaltage. Das Risiko für eine erste Hospitalisierung aufgrund schwerer Nebenwirkungen war in den Systemorganklassen mit den höchsten Inzidenzraten signifikant reduziert: für kardiale Ereignisse um 14% (HR: 0,86; 95%-KI: 0,78–0,94) und um 11% für Infektionen und Befallserkrankungen (HR: 0,89; 95%-KI: 0,80–0,98). In dieser Hochrisikopopulation mit häufigen Hospitalisierungen reduzierte die Therapie mit oralem Semaglutid die Spitalaufenthalte aufgrund von schweren Nebenwirkungen signifikant im Vergleich zu Plazebo. Neuen Sicherheitssignale zeigten sich nicht (4). □

Valérie Herzog

Quelle: «Influencing cardiovascular outcomes: medications and behaviours». Jahrestag der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 15. bis 19. September 2025, Wien

Referenzen:

- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl. 1):S181–S206. doi: 10.2337/dc25-S009
- Davies MJ et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925–1966. doi:10.1007/s00125-022-05787-2
- McGuire DK et al.: Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025;392(20):2001–2012. doi:10.1056/NEJMoa2501006
- Buse JB et al.: Effects of oral semaglutide on hospitalisation rates in people with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease and/or chronic kidney disease: SOUL trial results. *Diabetologia*. 2025;68(Suppl 1):S1–S754.OP22/127