

SURPASS-CVOT

Kardiovaskuläre Prüfung bestanden

Am Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD) wurden die Langzeitdaten des GIP-/GLP-1-Rezeptoragonisten Tirzepatid in einer Nichtunterlegenheitsstudie präsentiert. Als Vergleichssubstanz diente nicht wie üblich Plazebo, sondern der GLP-1-Rezeptoragonist Dulaglutid, dessen kardiovaskuläre Vorteile bereits bekannt waren.

Als gewagtes Unterfangen bezeichnete Chairperson Prof. Tina Vilsbøll, Forschungsleiterin am Steno Diabetes Center, University of Copenhagen (DK), am EASD-Kongress das Studiendesign der kardiovaskulären Outcome-Studie SURPASS-CVOT. Denn die Latte für eine Nichtunterlegenheit mit der bekannten Vergleichssubstanz Dulaglutid war hoch gelegt.

In der kardiovaskulären Outcome-Studie REWIND-Studie hatte Dulaglutid damals im Jahr 2019 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunkts, bestehend aus nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Hirnschlag oder kardiovaskulärem Tod, um 12% gezeigt (1).

An der nur am EASD-Kongress präsentierten SURPASS-CVOT-Studie wurden Tirzepatid (Mounjaro®) und Dulaglutid (Trulicity®) miteinander verglichen. An der doppelblind randomisierten Studie nahmen 13 165 durchschnittlich 64-jährige Patienten mit Typ-2-Diabetes und atherosklerosebedingten kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) aus 30 Ländern und 640 Studienzentren teil.

Die Teilnehmer erhielten entweder Tirzepatid 15 mg 1-mal wöchentlich, beginnend bei 2,5 mg und um 2,5 mg alle vier Wochen auftitriert, oder Dulaglutid 1,5 mg 1-mal wöchentlich mit Scheinaufdosierungen in den gleichen Intervallen. Die beiden Vergleichssubstanzen wurden während vier Jahren zusätzlich zur Standardtherapie für ASCVD verabreicht. Als primärer Endpunkt war MACE-3 (major cardiovascular adverse events) bzw. die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Hirnschlag definiert.

Nichtunterlegenheit erreicht

Nach vier Jahren zeigte sich folgendes Ergebnis: Unter Tirzepatid war der primäre Endpunkt signifikant um 8% stärker reduziert (Hazard Ratio [HR]: 0,92; 95,3% Konfidenzintervall [KI]: 0,83–1,01; $p = 0,003$) als unter Dulaglutid. Damit erfüllte Tirzepatid die Nichtunterlegenheitsschwelle und kann hinsichtlich kardiovaskulärer Langzeitwirkungen als dem GLP-1-RA Dulaglutid ebenbürtig bezeichnet werden. Die Gesamt mortalität als sekundärer Endpunkt war unter Tirzepatid um 16% geringer als unter Dulaglutid, dies nicht nur bei kardiovaskulären, sondern auch bei nicht kardiovaskulären Todesursachen, wie Prof. Stephen Nicholls erklärte.

Eine anschliessend durchgeführte vordefinierte indirekte Vergleichsanalyse mit Daten der REWIND-Studie ergab, dass Tirzepatid im Vergleich zu einem Plazebo das MACE-3-Risiko um 28% und die Gesamt mortalität um 39% stärker senkte.

Darüber hinaus war unter Tirzepatid zu Studienende eine signifikant stärkere Senkung des HbA_{1c}-Werts um 0,83% und des Gewichts um 7,1 % zu beobachten, und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) fiel bis zu Studienende um 3,54 ml/min/1,73 m² signifikant weniger ab.

Die Behandlung mit Tirzepatid hat diesen Resultaten zu folge die Kriterien für die Nichtunterlegenheit zu Dulaglutid und den primären Endpunkt hinsichtlich MACE-3 erfüllt. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und ASCVD zeigte Tirzepatid eine kardioprotektive Wirkung und «könnte zusätzlich als inkretingerichtete Therapie zur kardiovaskulären Prävention bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beitragen», so Prof. Nicholls abschliessend.

«Ausgeliehene» Plazebogruppe gab zu reden

Prof. Hertzel Gerstein, McMaster University & Hamilton Health Sciences, Hamilton (CDN), wurde vom EASD gebeten, diese Resultate einzuordnen: Dass bei dieser Wirksamkeitsstudie eine aktive Vergleichssubstanz gewählt wurde und nicht Plazebo, hatte laut dem Diskutanten einen ethischen Grund. Man könne heutzutage dieser Population aus Versuchsgründen keinen GLP-1-RA mehr vorenthalten, so der Experte. Die Studie sei gut designed und durchgeführt worden sowie ausreichend gepowert gewesen. Weil die REWIND und die SURPASS-CVOT-Studien die gleichen Endpunkte hatten und die gleiche Dulaglutid-Dosis verwendet wurde, wurde für den Vergleich gegen Plazebo vordefiniertermassen die Plazebogruppe aus der REWIND-Studie «ausgeliehen» und ein mathematisches Modell gewählt, das die Antwort auf die Frage liefern würde, wie Tirzepatid abgeschnitten hätte, wenn es gegen eine Plazebogruppe getestet worden wäre. Anhand dieser Berechnung scheint Tirzepatid 15 mg/Woche bei ähnlichen Nebenwirkungen kardioprotektiver zu sein als der GLP-1-RA in der getesteten Dosis. Dieses Modell ermöglichte – so eine Anmerkung des Studienleiters – eine Standortbestimmung über die Potenz von Tirzepatid gegenüber Plazebo.

Mit den Ergebnissen der SURPASS-CVOT-Studie stehe ein weiteres Medikament zur Beeinflussung des Incretin-Path-

ways zur Verfügung sowie zur Prävention oder Verzögerung von schweren Verläufen, so Prof. Gerstein abschliessend. □

Valérie Herzog

Quelle: «Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT». Jahreskongress der European Association for the Study of Diabetes (EASD), 15. bis 19. September 2025, Wien

Referenzen:

1. Gerstein HC et al.: Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130.
doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3