

ESTETROL (E4) BEI MODERATEN BIS SCHWEREN VASOMOTORISCHEN SYMPTOMEN

N
E
W
S
L
E
T
T
E
R

J
U
N
I

2
0
2
6

Simoncini T et al.

Estetrol (E4) for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women - Efficacy and safety results from the phase 3 E4COMFORT I multicenter, placebo-controlled study

Maturitas. 2026

HINTERGRUND

Estetrol (E4) wurde 2026 in der EU als Fylrevy® zugelassen: Die EMA/CHMP gab am 30. Januar 2026 eine positive Empfehlung ab; die Europäische Kommission erteilte am 27. März 2026 die Zulassung als HRT bei Östrogenmangelsymptomen postmenopausaler Frauen.

ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIE

In der Phase-3-Studie E4COMFORT I wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Estetrol (E4) 15 mg und 20 mg versus Placebo über 12 Wochen bei 640 postmenopausalen Frauen im Alter von 40–65 Jahren mit ≥ 7 moderaten/schweren Hitzewallungen (VMS) täglich oder ≥ 50 pro Woche untersucht. Es handelte sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie mit 1:1:1-Randomisierung. Primäre Endpunkte waren Veränderung von Frequenz und Schwere moderater bis schwerer VMS nach 4 und 12 Wochen. Die Teilnehmerinnen führten hierfür tägliche Tagebücher zur Dokumentation von Anzahl der Hitzewallungen, Schweregrad der Symptome und Medikamenteneinnahme. Der Schweregrad wurde wie folgt definiert: 1 = mild, 2 = moderat und 3 = schwer. Die wöchentliche Symptomschwere wurde als Mittelwert der täglichen Scores berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) mit Dunnett-Korrektur. Die berichteten LS-Mittelwertdifferenzen („least squares means“) entsprechen modelladjustierten Mittelwertsunterschieden gegenüber Placebo unter Berücksichtigung wiederholter Messungen und Kovariaten.

Wirksamkeit – Frequenz: Beide E4-Dosen reduzierten die wöchentliche VMS-Frequenz signifikant gegenüber Placebo. Nach 4 Wochen betrug die LS-Mittelwert-Differenz versus Placebo $-9,63$ Episoden/Woche für E4 15 mg ($p=0,038$) und $-14,94$ für E4 20 mg ($p<0,001$). Nach 12 Wochen waren es $-16,41$ ($p<0,001$) bzw. $-22,49$ ($p<0,0001$).

Wirksamkeit – Schweregrad: Auch die Symptomschwere nahm signifikant ab. Nach 4 Wochen: E4 15 mg $-0,27$ versus Placebo ($p=0,0109$), E4 20 mg $-0,29$ ($p=0,0051$). Nach 12 Wochen: $-0,54$ und $-0,66$, jeweils $p<0,0001$.

Responder: $\geq 50\%$ Reduktion der VMS-Frequenz erreichten nach 12 Wochen 82,5% unter E4 15 mg und 87,0% unter E4 20 mg versus 60,5% unter Placebo; jeweils $p<0,001$. $\geq 75\%$ Reduktion: 63,3% bzw. 74,5% versus 39,5%, jeweils $p<0,001$. Vollständige Symptombefreiung wurde bei 32,5% unter E4 15 mg ($p=0,0014$) und 38,5% unter E4 20 mg ($p<0,001$) versus 17,4% unter Placebo beobachtet.

Sicherheit: Unter E4 traten insgesamt häufiger Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) auf als unter Placebo. Die häufigsten therapieassoziierten TEAEs waren endometriumbezogene Ereignisse, insbesondere bei nicht hysterektomierten Frauen unter unopponiertem E4: Vaginalblutungen/Spotting traten bei 47,6% (E4 15 mg) bzw. 59,2% (E4 20 mg) versus 10,6% unter Placebo auf. Weitere häufige nicht-endometriale TEAEs waren Brustschmerzen (8,0% bzw. 10,8%), Brustspannen (4,2% bzw. 5,6%), Kopfschmerzen (6,6% bzw. 4,7%), Übelkeit (je 2,3–3,8%), Mamillenschmerzen sowie vaginaler Ausfluss. Keine venösen Thromboembolien oder kardiovaskulären Ereignisse wurden in den E4-Gruppen berichtet.

ESTETROL (E4) BEI MODERATEN BIS SCHWEREN VASOMOTORISCHEN SYMPTOMEN

N
E
W
S
L
E
T
T
E
R

J
U
N
I

2
0
2
6

FAZIT

Estetrol (E4) 15 mg und 20 mg zeigten eine klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktion moderater bis schwerer VMS bereits nach 4 Wochen, mit weiterer Verbesserung bis Woche 12. Zu den Limitationen der E4COMFORT-I-Studie zählen die vergleichsweise kurze Studiendauer von nur 12 Wochen sowie das Fehlen von Langzeitdaten zur kardiovaskulären und onkologischen Sicherheit. Zudem erfolgte keine direkte statistische Vergleichsanalyse zwischen der 15-mg- und 20-mg-Dosis.

Bei nicht hysterektomierten Frauen wurde Estetrol unopponiert verabreicht, wodurch erwartungsgemäß vermehrt endometriumassoziierte Nebenwirkungen und Blutungen auftraten; dies entspricht jedoch nicht der klinischen Routine, in der eine Kombination mit einem Gestagen erfolgt. Darüber hinaus war die Studienpopulation überwiegend weiß (89,2%), wodurch die Generalisierbarkeit auf andere ethnische Gruppen eingeschränkt sein könnte. Insgesamt unterstützen die Daten Estetrol als HRT-Option.