



# GEDEON RICHTER

*ESMYA<sup>®</sup> (Ulipristalacetat):*

*Leitfaden für Pathologen*

*PRM-assoziierte endometriale Veränderungen (PAEC)<sup>1</sup>*



Wichtiger Hinweis für alle Pathologen, die sich mit der gynäkologischen Gewebeanalyse befassen: ESMYA<sup>®</sup> (Ulipristalacetat) zählt zur Klasse der Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (PRM), auch bekannt als Selektive Progesteron-Rezeptor Modulatoren (SPRM). Eine Therapie mit einem PRM kann zu endometrialen Veränderungen führen, die als PRM-assoziierte endometriale Veränderungen (PAEC) bezeichnet werden. Der vorliegende Leitfaden für Pathologen soll diese Veränderungen beschreiben und eine richtige histopathologische endometriale Bewertung in der pathologischen Praxis erleichtern. Die Fachinformation ist dem Leitfaden beigelegt.

*Dieser Leitfaden wurde entwickelt mit und validiert durch Dr. Alistair Williams, University of Edinburgh, UK, und Dr. Michael Glant, Medizinischer Direktor der Orchard Software Corporation, Indianapolis, USA.*

**Dieser Leitfaden für Pathologen zur Anwendung von Ulipristalacetat 5 mg (ESMYA<sup>®</sup>) wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus, zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen bezüglich des Endometriums zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ulipristalacetat 5 mg (ESMYA<sup>®</sup>) zu erhöhen.**

**Dieser Leitfaden ist damit ein verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Ulipristalacetat 5 mg (ESMYA<sup>®</sup>) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.**

<sup>1</sup> PAEC = PRM Associated Endometrial Changes

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	3
2. Beschreibung der PAEC, die im klinischen Programm der Phase III bei Ulipristalacetat beobachtet wurden.....	5
2.1 Einführung .....	5
2.2 Details morphologischer Merkmale des Endometriums, die unter einer Behandlung mit Ulipristalacetat beobachtet werden .....	7
3. Repräsentative histologische Bilder von PAEC.....	8
4. Unterscheidung der histologischen Merkmale von PAEC, ungehemmtem Östrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie.....	11
5. Schlussfolgerung .....	14

## 1. Einleitung

ESMYA® 5 mg (Ulipristalacetat) ist indiziert für ein Behandlungsintervall zur präoperativen Behandlung mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation vorgesehen ist. Des Weiteren ist Ulipristalacetat indiziert zur Intervall-Therapie mittlerer bis starker Symptome durch Gebärmutter-Myome bei erwachsenen Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter, für die eine Operation nicht infrage kommt.

Ulipristalacetat zählt zu den Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (PRM), auch bekannt als Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM)<sup>2</sup>. Diese Progesteron-Rezeptor-Liganden wirken spezifisch auf Progesteron-responsives Gewebe und haben eine nachgeschaltete Wirkung, die vollständig oder teilweise agonistisch oder antagonistisch sein kann.<sup>3</sup> Eines der wichtigsten Zielgewebe für die Wirkung von SPRM ist das Endometrium; dort zeigen sich SPRM-spezifische Auswirkungen, die bisher noch bei keinem anderen Wirkstoff beobachtet wurden. Diese umfassen endometriale Verdickungen und zystische Alterationen, ähnlich einer zystischen Hyperplasie, jedoch ohne die typische glanduläre Proliferation einer endometrialen Hyperplasie.<sup>4,5</sup>

Diese substanzklassenspezifischen Veränderungen werden als „PRM associated endometrial changes (PAEC)“ bezeichnet. Pathologen werden Hysterektomiepräparate von mit ESMYA® vorbehandelten Patientinnen erhalten, ebenso von klinisch tätigen Gynäkologen gewonnene uterine Abradate, um mögliche Ursachen von endometrialen Verdickungen zu untersuchen. Wichtig ist es dabei, die Merkmale von PAEC zu beschreiben und diese von anderen Veränderungen im Endometrium zu unterscheiden, wie zum Beispiel von einer proliferativen endometrialen Reaktion auf ungehemmte Östrogenexposition und von den verschiedenen Formen endometrialer Hyperplasie.

Laut Williams et al. unterscheiden sich PAEC von proliferativem Endometrium oder endometrialer Hyperplasie durch folgende Schlüsselmerkmale: (a) geringe mitotische Aktivität; (b) abortive subnukleäre

---

<sup>2</sup> Chabbert-Buffet N, Mediiri G, Bouchard P, Spitz IM. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human Reproduction Update*. 2005; 11:293-307.

<sup>3</sup> Chwalisz K, Perez MC, DeManno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocrine Reviews*. 2005; 26:423-438.

<sup>4</sup> Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008; 21:591-8.

<sup>5</sup> Ioffe OB, Zaino R.I, Mutter GL et al. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Modern Pathology*. 2009, 22:450-459.

Vakuolen; (c) Apoptose und (d) die Absenz stromaler Dissoziation und dichter Drüsenlagerung.<sup>6</sup> Berichten zufolge waren diese Veränderungen nach Beendigung der Behandlung mit Ulipristalacetat und mit Einsetzen der nächsten Menstruation reversibel.

Der aktuelle Wissensstand zu PAEC wurde bereits im April 2006 auf einem Workshop des amerikanischen NIH (National Institutes of Health) mit dem Thema 'Progesteron-Rezeptor-Modulatoren und das Endometrium' dargestellt.<sup>7</sup> Seither konnten weitere Erfahrungen bezüglich der spezifischen morphologischen Veränderungen im Endometrium gesammelt werden. Zwei große kontrollierte klinische Studien zu Ulipristalacetat mit einer systematischen Bewertung der endometrialen Veränderungen (siehe unten) gaben jüngst Aufschluss über die Eigenschaften der SPRM-induzierten morphologischen Veränderungen im Endometrium.

---

<sup>6</sup> Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial Morphology After Treatment of Uterine Fibroids With the Selective Progesterone Receptot Modulator, Ulipristal Acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31(6):556-69.

<sup>7</sup> Horne FM, Bliethe DL. Progesterone receptor modulators and the endometrium: changes and consequences *Human Rep Update*. 2007; 13:1-14.

## *2. Beschreibung der PAEC, die im klinischen Programm der Phase III bei Ulipristalacetat beobachtet wurden*

### **2.1 Einführung**

PGL07-021 (PEARL I) und PGL07-022 (PEARL II) waren zwei klinische Phase-III-Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ulipristalacetat bei der Behandlung von Uterusmyomen bewerteten.

Bei Patientinnen, bei denen keine Hysterektomie oder Endometriumablation erfolgte, wurden uterine Ausschabungen jeweils vor der Behandlung, am Ende der Behandlung (drei Monate) und nach einer sechsmonatigen Nachbeobachtung ohne pharmakologische Behandlung durchgeführt. Die Abradate wurden von drei unabhängigen spezialisierten Gynäkopathologen ohne Kenntnis der klinischen Daten bewertet. Basis der Beurteilung war eine auf Grundlage konventioneller endometrialer histologischer Diagnosen erstellte Bewertungsskala, welche zudem Kriterien für die Beschreibung nichtphysiologischer Veränderungen in Verbindung mit PAEC berücksichtigt. Diese Bewertungsskala wird in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Bewertungsskala für Endometriumbiopsien in den klinischen Phase-III-Zulassungsstudien (PEARL I und PEARL II)**

Kategorie	Hauptklasse	Unterklasse	Zusätzliche Beschreibung	
Auswertbarkeit	Auswertbarkeit	Nein	kein Gewebe; nur Endozervixgewebe; technisches Problem	
		Ja		
Primärdiagnose	gutartig	gutartiges Endometrium	Atrophie; inaktiv; proliferativ; sekretorisch; menstrual; nicht-physiologisch; andere (bitte beschreiben)	
	Hyperplasie	EH, einfach, ohne Atypien		
		EH, komplex, ohne Atypien		
		EH, einfach, mit Atypien		
		EH, komplex, mit Atypien		
	Malignes Neoplasma	Endometriales Adenokarzinom	Typ, Grad	
anderes malignes Neoplasma		Typ		
Beobachtungen	Polypen	nicht vorhanden		
		vorhanden	gutartig	Atrophisch funktionell
			karzinomatös	
Andere Beobachtungen			nicht-physiologische epitheliale Veränderungen: Sekretion; Mitosen; apoptotische Veränderungen	
			erhebliche Zystenbildung	
			ungewöhnliche Gefäßalterationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• maschendrahtzaunartiges Gefäßmuster; dickwandige Gefäße; ektatische Gefäße</li> </ul>	

*In jeder der Kategorien sollte für jede Patientin nur eine der Diagnosen in den Unterklassen zutreffen. Im Falle einer diagnostischen Diskrepanz zwischen den Prüfern gelten die Regeln für eine Konsensfindung (gemäß FDA-Richtlinie „Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms - Recommendations for Clinical Evaluation“ [Östrogen und Östrogen-Gestagen-Präparate zur Behandlung vasomotorischer Symptome und symptomatischer Vulva- und Vaginalatrophien - Empfehlungen zur klinischen Bewertung]), mit Ausnahme der Auswertbarkeit der Gewebeproben: Eine Probe gilt als qualitativ ausreichend und auswertbar, sofern mindestens einer der Gutachter die Probe für ausreichend und auswertbar erachtet. Zusätzliche Beschreibungen können erfasst werden, ohne, dass ein Konsens erreicht werden muss.*

## 2.2 Details morphologischer Merkmale des Endometriums, die unter einer Behandlung mit Ulipristalacetat beobachtet werden

### 2.2.1 Endometriale Drüsen weisen eine unregelmäßige Architektur und oftmals eine erhebliche zystische Dilatation auf

Die Drüsenarchitektur zeigt eine Variationsbreite im Endometrium der einzelnen Patientinnen: Viele Patientinnen zeigen vereinzelte zystische Drüsen in Durchmischung mit kleinen tubulären bis hin zu stärker dilatierten, komplex oder unregelmäßig aufgefalteten Drüsen. Wenige Patientinnen zeigen weitgehend diffus zystische Drüsen (nur selten finden sich zystische, ausschließlich von ziliotragendem oder sekretorischem Epithel ausgekleidete Drüsen mit einem periglandulären Stromasaum). Dicht gelagerte Drüsen finden sich nur mikroskopisch umschrieben, in aller Regel in Bereichen mit variabler Drüsenarchitektur.

Die Gewebeproben wurden hauptsächlich durch Katheterbiopsien entnommen, so dass häufig artifizielle Drüseneinstülpungen zu sehen waren. Biopsiebedingte Gewebefragmentierungen führten oftmals zum Vorliegen von Stromafragmenten, die auf beiden Seiten von Epithel gesäumt waren, was auf die Herkunft solcher Fragmente aus dem Bereich zwischen zwei großen zystischen Drüsen oder einer Drüse und der endometrialen Oberfläche hinweist („Stromasäulen“).

### 2.2.2 Drüsenepithel wirkt inaktiv mit flach-kubischen, nicht stratifizierten Epithelzellen mit geringer Mitoserate

Das Drüsenepithel zeigt üblicherweise ein inaktives Erscheinungsbild, wobei die Drüsen von einer einzelnen Schicht kubischer oder niedrig prismatischer Zellen ohne nukleäre Stratifizierung ausgekleidet werden. Gelegentlich findet sich eine Flimmerepithelmetaplasie, insbesondere im Bereich der epithelialen Auskleidung großer zystischer Drüsen.

### 2.2.3 Nicht-physiologisches sekretorisches Erscheinungsbild, bei dem die Drüsen geschlängelt oder sägezahnartig gewunden sind (wie in einer Sekretionsphase), jedoch mit nur gering ausgeprägter sekretorischer Aktivität

Oft lässt sich Mitoseaktivität nachweisen, meistens jedoch mit nur geringer Zellteilungsrate; Apoptosen kommen vor, jedoch nur selten in diffuser Ausprägung. Es finden sich häufig Hinweise auf eine nicht-physiologische sekretorische Differenzierung mit zytoplasmatischer Vakuolenbildung der Drüsenepithelien. Dies tritt häufig nur fokal auf, wobei zytoplasmatische Vakuolisierungen in den meisten

Drüsen fehlen. Apokrine sekretorische Veränderungen des Oberflächenepithels werden häufig beobachtet. In den Lumina zystischer Drüsen findet sich oftmals ein wässriges Sekret.

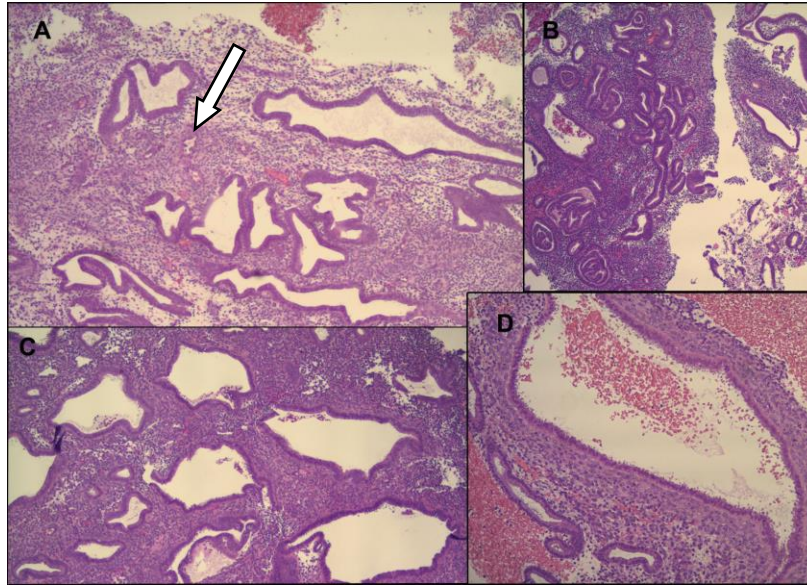
#### **2.2.4 Unregelmäßige Verteilung der Drüsen in einem zellichten Stroma ohne prädeziduale Veränderungen**

Das endometriale Stützstroma ist kompakt und zeigt keine prädeziduale Veränderungen. Die Drüsen sind häufig locker in breiten Säulen eines zellichten Stromas eingestreut. Nicht selten findet sich ein atypisches Gefäßmuster, für gewöhnlich in Form dichtgelagerter Arteriolen, in deren verdickten Gefäßwänden glatte Muskelzellen nachweisbar sind. Gelegentlich waren ein maschendrahtzaunartiges kapilläres Gefäßmuster und ektatische, dünnwandige Gefäße vorhanden.

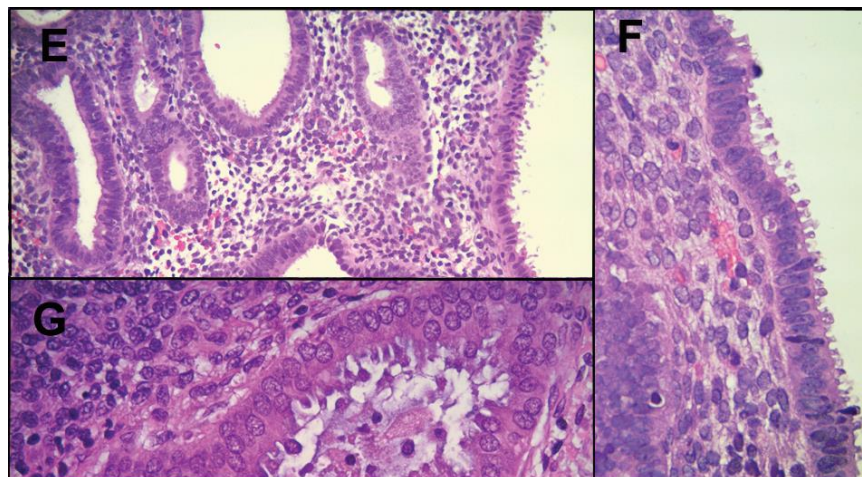
### *3. Repräsentative histologische Bilder von PAEC*

Abbildungen 1-4 zeigen das Spektrum der PAEC. Bei den betroffenen Patientinnen zeigten die Drüsen unterschiedliche Grade zystischer Dilatation (Bilder A bis D). Die Drüsen werden von einem gering prismatischen bis abgeflachten, inaktiven oder sekretorischen Epithel ohne Stratifikation oder Mitoseaktivität ausgekleidet (Bilder E bis G). Fokal kommen dichtgelagerte Drüsen vor (Bilder A und B) mit gelegentlicher zystischer Dilatation, sekretorischem auskleidendem Epithel und einem kompakten, „fließenden“ periglandulären Stroma (Bilder D und F). Das endometriale Stroma ist unterschiedlich zellicht, weist keine prädeziduale Veränderungen auf, zeigt jedoch herdförmig komplexe Muster kleiner Gefäße, die gelegentlich dickwandig sind und dichtgelagert vorkommen (Bilder A, H und K).

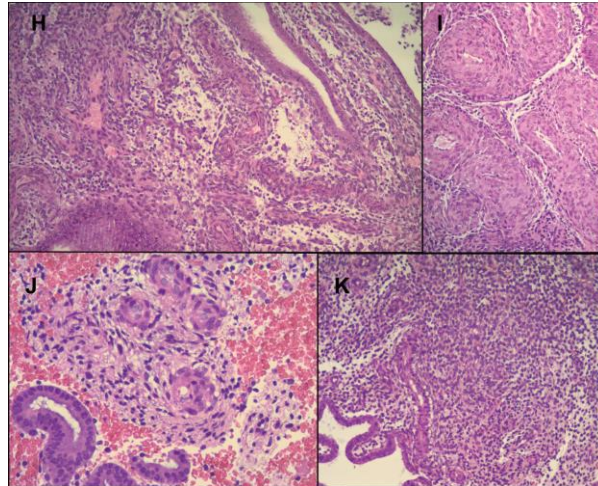




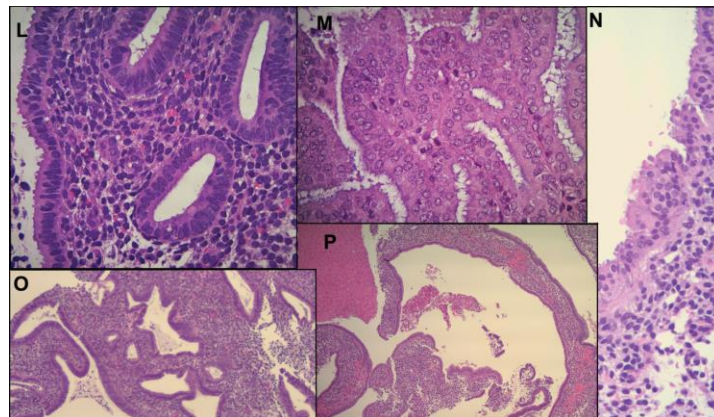
**Abbildung 1** A-D (oben): Zystische Dilatation (A-C), fokale dichte Lagerung der Drüsen (A-B), dilatierte Drüse mit Auskleidung durch sekretorisches Epithel und kompaktem, „fließendem“ periglandulären Stroma (D), gruppierte, komplexe, kleine, dickwandige Gefäße im Stroma (A-Pfeil). (Bildmaterial freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Glant).



Zusammengesetzte **Abbildung 2** E-G (oben): Die meisten Bereiche weisen ein niedrig prismatisches, inaktives bis schwach sekretorisches Epithel auf. (Bildmaterial freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Glant).



Zusammengesetzte **Abbildung 3** H-K (oben): Diese zusammengesetzte Abbildung zeigt stromale vaskuläre Veränderungen bei PAEC. Oftmals sind kleine, verzweigte Gruppen von Kapillaren, kleiner Arteriolen (H, J, K) bis hin zu größeren, dickwandigen Arteriolen sichtbar (I). (Bildmaterial freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Glant).



Zusammengesetzte **Abbildung 4** L-P (oben): Diese zusammengesetzte Abbildung zeigt weitere Veränderungen bei PAEC. Das glanduläre Epithel ist inaktiv bis schwach proliferativ (wenige Mitosen und Apoptosen, L) und zeigt manchmal eine Flimmerepithelmetaplasie (N) oder ungewöhnliche sekretorische Veränderungen (M). In manchen Bereichen sind die Drüsen aufgefaltet oder sternförmig, und gelegentlich finden sich im Biopsiematerial Stomasäulen, die an beiden Seiten von Epithel begrenzt werden, als Hinweis auf das Vorliegen großer, zystischer Drüsen (O, P). (Bildmaterial freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Glant).

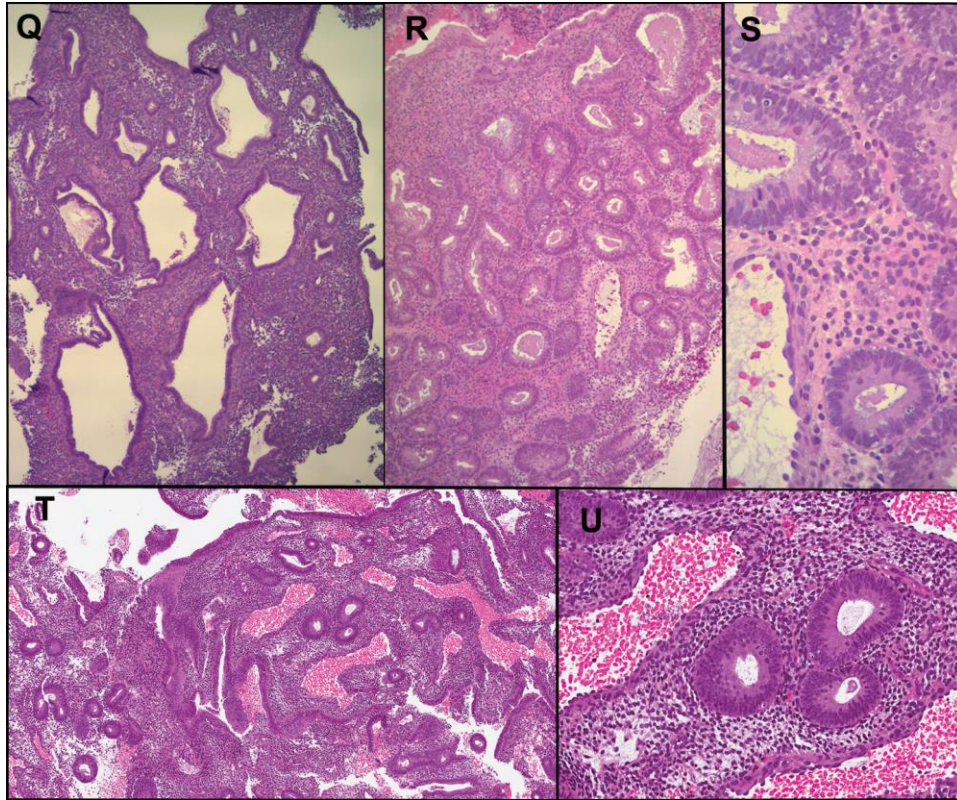
**In Ergänzung wird eine CD-ROM bereitgestellt, auf welcher Sie hochauflösende Bilder der endometrialen Gewebeproben betrachten können.**

#### *4. Unterscheidung der histologischen Merkmale von PAEC, ungehemmtem Östrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie*

Unterscheidung der Entstehung einer glandulären Dilatation bei PAEC und endometrialer Hyperplasie:

- Bei einer endometrialen Hyperplasie werden die dilatierten Drüsen von einem mitotisch aktiven, stratifizierten, verbreiterten Epithel ausgekleidet, welches dem einer mittleren bis späten Proliferationsphase ähnelt.
- Bei PAEC sind die Drüsen ebenfalls dilatiert, werden jedoch von einem inaktiven Epithel ausgekleidet, welches im Vergleich zu einem Epithel der Proliferationsphase oft flach und atrophisch imponiert.

Das entscheidende bei allen mit PAEC nachweisbaren Gewebeproben ist das inaktive Erscheinungsbild des nur schwach proliferierenden, flach kubischen endometrialen Epithels - ganz im Gegensatz zum mitotisch aktiven, hochprismatischen Epithel, wie es in typischer Weise bei ungehemmter Östrogenstimulation und endometrialer Hyperplasie auftritt.



Zusammengesetzte **Abbildung 5** Q-U (oben): Diese Zusammensetzung vergleicht die Veränderungen, die bei PAEC gesehen werden, mit denen bei ungehemmtem Östrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie. Das hier gezeigte Beispiel von PAEC (Q) zeigt überwiegend einzeln gelagerte, zystische Drüsen mit inaktivem Epithel, während bei komplexer Hyperplasie sehr dicht gelagerte Drüsen mit proliferativem Epithel vorliegen (R, S). Das gezeigte Beispiel einer unregelmäßigen Proliferation (disordered proliferative pattern, DPP) (T, U) zeigt weniger dicht gelagerte Drüsen mit dilatierten stromalen Venolen und proliferativem Epithel. In Fällen von DPP mit stärker ausgeprägter zystischer Drüsendifferenzierung und geringerer epithelialer Proliferation sind die histologischen Muster bei geringer Vergrößerung ähnlich. In solchen Fällen sind die schwachen sekretorischen Veränderungen und die vaskulären Veränderungen bei PAEC diagnostisch entscheidend. (Bildmaterial freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Glant).

Die folgende Tabelle zeigt histologische Unterschiede zwischen PAEC, ungehemmtem Östrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie.

**Tabelle 2: Histologische Merkmale von PAEC, ungehemmtem Östrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie**

Histologisches Merkmal	PAEC	Ungehemmter Östrogeneffekt	Endometriale Hyperplasie (komplex)
<b>Drüsenaufbau</b>			
Zystische Aufweitung	üblicherweise vorhanden	vorhanden	kann fehlen, oder fokal bis diffus vorhanden sein
Gestörte Architektur (wie bei DPP*)	fokal	fokal	diffus
Komplexe Architektur	fehlend	fokal	diffus
Verzweigungen in das Stroma hinein	fehlend	kann vorhanden sein	vorhanden
Papillenbildungen in das glanduläre Lumen hinein	fehlend	kann vorhanden sein	vorhanden
dichte Drüsenlagerung	fehlend	fokal vorhanden (DPP*)	vorhanden
Verhältnis Drüsenepithel/Stroma	unverändert	unverändert oder fokal erhöht (DPP*)	erhöht
<b>Drüsenepithel</b>			
Zelltyp	flach kubisch	hochprismatisch	hochprismatisch
Nukleäre Stratifizierung	fehlend	vorhanden	vorhanden
Mitosen	selten	üblicherweise häufig	häufig
Zytoplasmatische Vakuolenbildung	häufig	gelegentlich	gelegentlich
Sekretion im Lumen	üblicherweise fehlend	üblicherweise fehlend	kann vorhanden sein
Kerngröße	klein	klein oder mittelgroß	groß
Kernform	eiförmig	eiförmig oder rund	rund
Nukleoli	üblicherweise fehlend	üblicherweise fehlend	vorhanden
Kernatypie	fehlend	fehlend	kann vorhanden oder abwesend sein
Plattenepithelmetaplasie („Morulae“)	fehlend	gelegentlich	häufig
<b>Stroma</b>			
Zelldichte	kompakt, mäßig zell dicht	reichlich, kann zell dicht oder ödematös sein	üblicherweise zell dicht, kann spärlich sein
Schaumzellen	fehlend	selten	vorhanden
Dissoziation („breakdown“)	fehlend	vorhanden	vorhanden
Intravaskuläre Fibrinthromben	fehlend	vorhanden	vorhanden

\*DPP (disordered proliferative pattern) = unregelmäßige Proliferation, verbunden mit ungehemmter Östrogenstimulation, entspricht einer im Vergleich zur normalen Proliferationsphase überschießenden endometrialen Proliferation, bei der fokale abnorme Drüsenarchitektur mit irregulärer Drüsenfaltung und dichter Lagerung angrenzender Drüsen beobachtet werden, wobei die aktivierten Epithelzellen einen prismatischen Aspekt annehmen.

**Auf der CD-ROM finden Sie hochauflösende Bilder endometrialer Abradate bei PAEC, ungehemmtem Östrogeneffekt und endometrialer Hyperplasie (einfach und komplex).**

## 5. Schlussfolgerung

Die direkte Wirkung von ESMYA® auf das Endometrium führt zu spezifischen histologischen Veränderungen, welche als PAEC („Progesterone receptor modulator Associated Endometrial Changes“) bezeichnet werden. Im typischen Fall ist das histologische Bild durch ein inaktives, nur schwach proliferierendes Epithel mit resultierendem Ungleichgewicht zwischen stromalem und epithelalem Wachstum geprägt. Dies zeigt sich in Form erheblich zystisch erweiterter Drüsen mit einem Nebeneinander von östrogenen (mitotischen) und gestagenen (sekretorischen) epithelialen Effekten. Ein solches Muster wurde bei ungefähr 60 Prozent der Patientinnen beobachtet, die drei Monate mit ESMYA® behandelt worden waren. Diese Veränderungen sind nach Behandlungsende reversibel und sollten nicht mit einem ungehemmten Östrogeneffekt oder gar einer endometrialen Hyperplasie verwechselt werden.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von ESMYA® (Ulipristalacetat 5 mg) und auf den Webseiten des Zulassungsinhabers: <https://www.gedeonrichter.de/>.

### **Kontaktinformation:**

**Gedeon Richter Pharma GmbH**

Eiler Straße 3W

51107 Köln, Deutschland

E-Mail: [medinfo@gedeonrichter.de](mailto:medinfo@gedeonrichter.de)

Telefon: +49 (0)221 888 90444

