Gids over de risico's van ESMYA® (ulipristalacetaat) voor pathologen

Met PRM geassocieerde veranderingen van het endometrium (PRM-Associated Endometrial Changes, PAEC)

Samenvatting

Belangrijke kennisgeving aan alle pathologen die zich bezighouden met analyse van gynaecologisch weefsel. Ulipristalacetaat is geïndiceerd voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen premenopausale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben. Ulipristalacetaat behoort tot de klasse van progesteronreceptormodulators (PRM's), ook bekend als selectieve progesteronreceptormodulators (SPRM's).

Behandeling met PRM's resulteert in een risico op nieuwe veranderingen van het endometrium die zijn beschreven onder de naam "PRM Associated Endometrial Changes" (PAEC). Deze Gids voor pathologen is bedoeld voor de beschrijving van deze veranderingen en ook om de juiste histopathologische evaluatie van het endometrium in de pathologische praktijk te vergemakkelijken.

Bij hyperplasie vertonen de gedilateerde klieren aan de binnenkant epitheel in lagen en dikker dan normaal, vaak met mitotische patronen, die er net zo uitzien als de midden- tot late proliferatiefase.

Bij PAEC zijn de klieren ook opgezet, maar deze hebben aan de binnenkant inactief epitheel dat dunner is dan in de normale proliferatiefase, en dat er vaak afgevlakt en atrofisch uitziet.

Het belangrijkste kenmerk dat in alle monsters van PAEC wordt gezien, is het inactieve uiterlijk van het zwak prolifererend, laag kubisch epitheel. Dit is heel anders dan de mitotisch actieve hoge cilindrische epitheelcellen die we aantreffen bij ongehinderde oestrogeenstimulatie en hyperplasie van het endometrium.

De SPC (samenvatting van productkenmerken) is als bijlage bij deze Gids voor pathologen gevoegd.

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van ulipristilacetaat te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Versie 3 – 22/03/2021.

Deze Gids is ontwikkeld met en gevalideerd door dr. Alistair Williams, University of Edinburgh, GB en dr. Michael Glant, Medical Director van de Orchard Software Corporation, Indianapolis, VS.

CONTACTINFORMATIE:

Medical Information Service
Gedeon Richter/PregLem S.A
Route de Frontenex 41A
1207 Geneva, Zwitserland
E-mail : medinfo@richter.hu

Lokaal contact :
Gedeon Richter Benelux
West End, Noordkustlaan 16A, B5
1702 Groot-Bijgaarden, België
E-mail: medinfo.nl@gedeonrichter.eu
Tel.: +32 2 7049330

Inhoud

1. Inleiding 1
2. Een samenvatting van de verschillen in histologische kenmerken van PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium.....3
3. Representatieve afbeeldingen van PAEC 4
4. Verschillen in histologische kenmerken van PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium 6
5. Conclusie ……10

1. Inleiding

Ulipristalacetaat is geïndiceerd voor intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusmyomen bij volwassen premenopausale vrouwen en bij wie embolisatie en/of chirurgische behandelingsmogelijkheden niet geschikt zijn of gefaald hebben. Ulipristalacetaat behoort tot de klasse van progesteronreceptormodulators (PRM's), ook bekend als selectieve progesteronreceptormodulators (SPRM's).[1] Deze progesteronreceptor liganden hebben specifieke effecten op progesteronresponsieve weefsels waardoor een effect stroomafwaarts wordt geproduceerd, dat geheel of gedeeltelijk agonistisch of antagonistisch kan zijn.[2]

Behandeling met PRM's kan resulteren in veranderingen van het endometrium beschreven onder de naam "PRM Associated Endometrial Changes" (PAEC). De behandeling bestaat uit het eenmaal daags oraal innemen van één tablet van 5 mg voor behandelingsfases die elk tot drie maanden duren. Een behandeling mag pas worden begonnen als de menstruatie heeft plaatsgevonden: de eerste behandelingsfase dient in de eerste week van de menstruatie plaats te vinden. Hernieuwde behandelingsfases dienen op zijn vroegst van start te gaan in de eerste week van de tweede menstruatie nadat de vorige behandelingsfase is voltooid. Bij sommige patiënten veroorzaakt ulipristalacetaat ook een verdikking van het endometrium, die te constateren is met echoscopie van het bekken. Deze verdikking verdwijnt nadat de behandeling is stopgezet en de menstruatie optreedt.

In de toekomst kunnen pathologen hysterectomiemonsters ontvangen van patiënten die vooraf met ulipristalacetaat zijn behandeld. Pathologen kunnen ook biopten van het endometrium ontvangen van patiënten behandeld met ulipristalacetaat die door een arts zijn afgenomen om de mogelijke oorzaken van de verdikking van het endometrium te onderzoeken. Het is belangrijk om de kenmerken van PAEC te onderscheiden van andere veranderingen in het endometrium zoals de prolifererende respons van het endometrium op ongehinderde blootstelling aan oestrogeen en vormen van hyperplasie van het endometrium.

Deze Gids is bedoeld:

- om u in te lichten over de veranderingen bij PAEC en u een gedetailleerde beschrijving daarvan te geven
- om de specifieke histologische verschijningsvormen van PAEC te kunnen onderscheiden van de kenmerken die zijn waargenomen met een ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium om de juiste histopathologische beoordeling van het endometrium in uw klinische praktijk te vergemakkelijken.

Één belangrijk doelweefsel voor SPRM-werking is het endometrium waar SPRM's specifieke effecten hebben die niet bij andere middelen zijn waargenomen. Deze effecten kunnen bestaan uit verdikking van het endometrium en cystische kenmerken die op cystische hyperplasie lijken, maar dan zonder de klierproliferatie die kenmerkend is voor hyperplasie van het endometrium.[3]

---

1 Chabbert-Buffet N., Mesuri G., Bouchard P., Spitz I.M. (2005) Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. Human Reproduction Update 11; 293-307.

2 Chwalisz K., Perez M.C., DeManno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. (2005) Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. Endocrine Reviews 26; 423-438

3 Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. Mod Pathol 2008; 21:591-8.

Deze Gids geeft een beschrijving van:

- een samenvatting van de verschillen in histologische kenmerken van PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium
- representatieve afbeeldingen van PAEC's, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium (een cd-rom of USB-stick waarop de representatieve afbeeldingen in hoge resolutie zijn opgeslagen wordt als hulpmiddel meegeleverd)

2 *Een samenvatting van de verschillen in histologische kenmerken van PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium*

2.1 De klieren van het endometrium vertonen een onregelmatige opbouw en er is vaak sprake van uitgebreide cystische dilatatie.

De opbouw van de klieren varieerde binnen het endometrium van patiënten in de klinische studies van ulipristalacetaat. Zij vertoonden verspreide cystische klieren gemengd met kleine tubulaire tot meer gedilateerde, kronkelige of onregelmatig geplooide klieren. Enkele deelnemers vertoonden vooral diffuus cystische klieren. In zeldzame gevallen was een cystische klier aanwezig met een omringende cellulaire stromakraag die onveranderlijk aan de binnenkant was bedekt met secretoir of gecilieerd metaplastisch epitheel. Klieren waren alleen verdicht wat betreft microscopische haarden, meestal op plaatsen van een variabele klieropbouw.

Monsters werden voornamelijk afgenomen door middel van katheterbiopsie, dus er werden vaak invaginatie-artefacten van de klier gezien. De verstoring van de biopsie leverde vaak stromafragmenten met aan beide zijden epitheel,indicatief voor fragmenten afkomstig van tussen twee grote cystische klieren of van tussen één klier en het oppervlak van het endometrium (stromapijlers).

2.2 Klierepitheel lijkt inactief, met lage kubische, niet-gelaagde epitheelcellen die infrequent mitosen vertonen.

Het kliepitheel ziet er meestal inactief uit omdat de klieren aan de binnenkant bedekt zijn met een enkele laag cellen die er kubisch of laag cilindrisch uitzien, zonder gelaagde celkernen. . Gecilieerde metaplasie kan soms worden waargenomen, die vooral invloed heeft op de epitheelbedekking van cystisch gedilateerde klieren.

2.3 Het beeld is niet-fysiologisch secretoir, waarbij de klieren opgerold of kronkelig zijn (en op de secretoire fase lijken), maar met een slecht ontwikkelde secretoire activiteit.

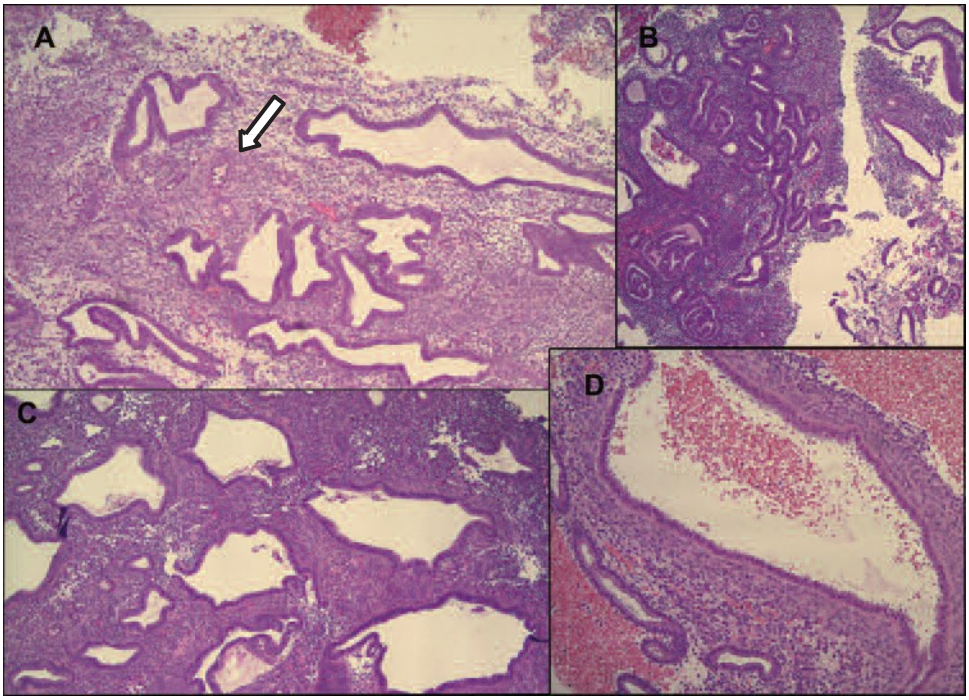
Mitotische activiteit werd vaak waargenomen maar over het algemeen op een laag niveau gezien. Apoptose kan worden waargenomen maar was zelden wijd verspreid. Er bestond vaak bewijs van niet-fysiologische secretoire differentiatie, met cytoplasmische vacuolisatie van de kliepitheelcellen. Dit werd vaak focaal gezien en de meeste klieren vertoonden geen vacuolen. Er werden vaak apocrineachtige secretoire veranderingen gezien aan het oppervlak. De lumina van klieren met cysten bevatten vaak een waterige secretie.

2.4 Klieren zijn onregelmatig verspreid door dichte celstroma zonder predeciduale verandering.

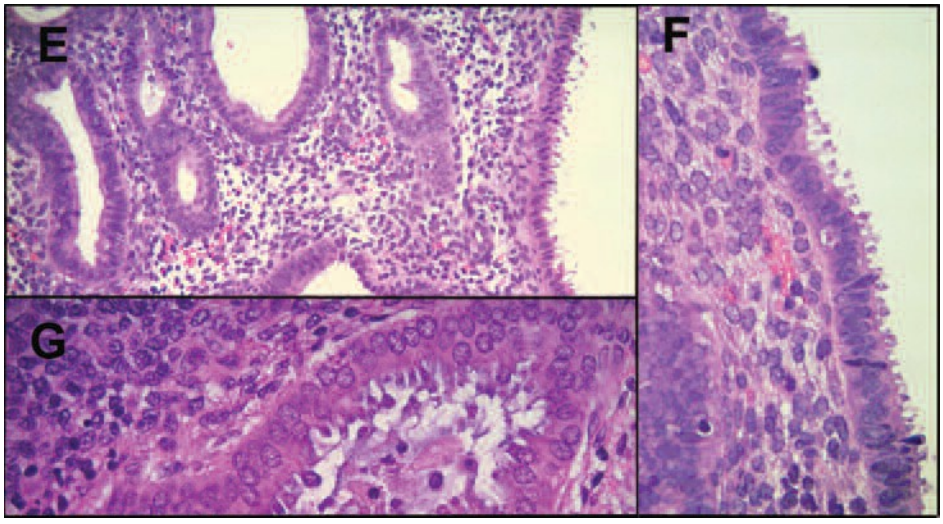
De stroma van het endometrium was compact zonder bewijs van predeciduale verandering en klieren waren vaak wijd verbreid in brede kolommen van celstroma. Abnormale vasculatuur werd veel gezien, meestal in de vorm van aggregaten van arteriële vaten met verdikte wanden die gladde spiercellen bevatten; “capillairen met kippengaasstructuur” en ectatische vaten met dunne wanden waren nu en dan aanwezig.

3. *Representatieve afbeeldingen van PAEC*

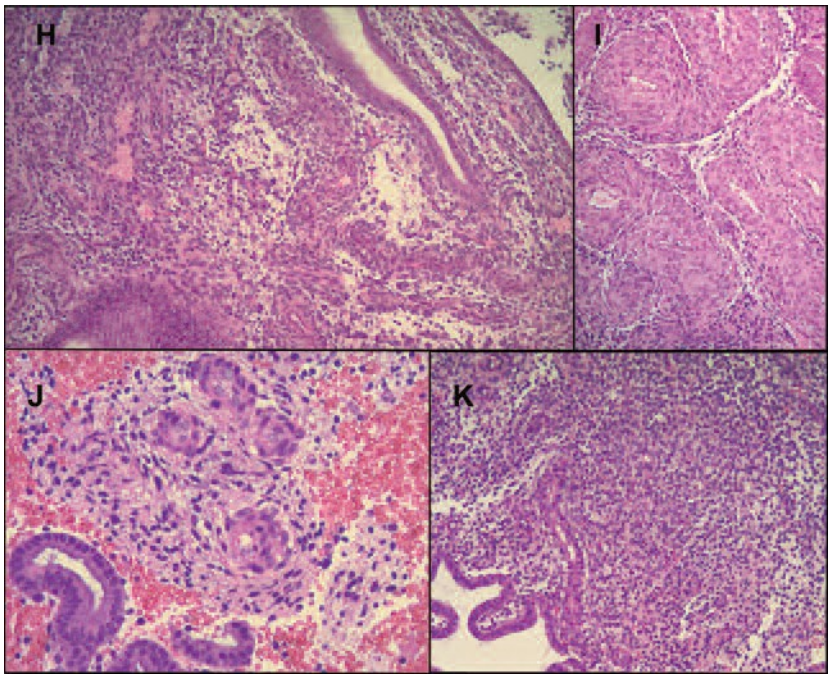
Afb. 1-4: Deze composietafbeeldingen tonen het spectrum van PAEC. De klieren van de betreffende patiënten in de klinische studies van ulipristalacetaat vertoonden een variabele mate van cystische dilatatie (A-D) en zij waren aan de binnenkant bedekt met laag cilindrisch tot afgevlakt, inactief tot secretoir epitheel zonder nucleusstratificatie of mitosen (E-G). Focale klierverdichting (A-B) was aanwezig met hier en daar cystische klieren omringd door compacte stromende stromacellen en aan de binnenkant bedekt met secretoir epitheel (D en F). Stroma had een variabele cellulariteit, zonder predeciduale verandering maar vertonen op sommige plaatsen complexe kleine vaten die soms dikke wanden hadden en in clusters voorkwamen (A, H-K).



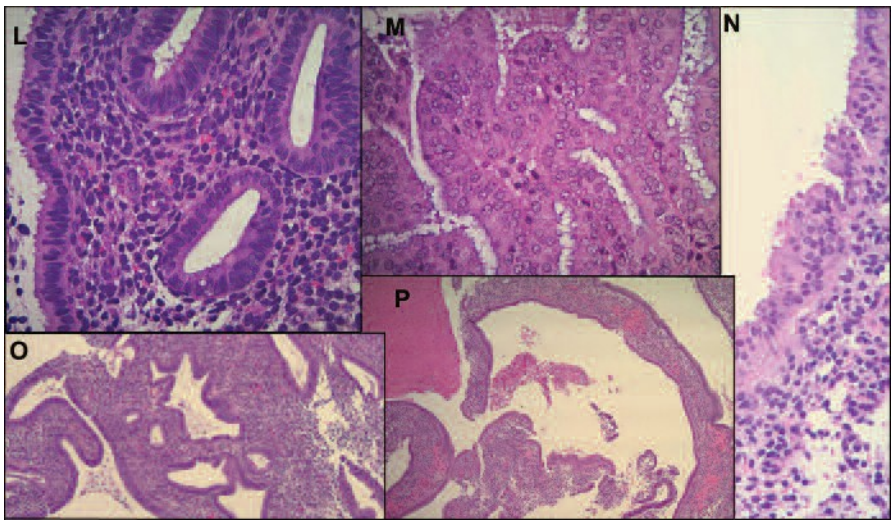
Afbeelding. 1 A-D: Cystische dilatatie (A-C), focale klierverdichting (A-B), gedilateerde klier met compacte stromende stromacellen en aan de binnenkant bedekt met secretoir epitheel (D), complexe kleine vaten met dikke wanden in clusters (A- pijl)



Afbeelding 2 E-G: De meeste plaatsen vertonen een laag cilindrisch inactief tot zwak secretoir epitheel.



Afbeelding 3 H-Ktoont stromale vasculaire veranderingen die bij PAEC worden gezien. Vaak worden kleine vertakkende clusters van capillairen naar kleine arteriolen (H, J, K) naar grotere kleine arteriolen met dikke wanden gezien (I).



Afbeelding 4 L-P toont verdere veranderingen die bij PAEC worden gezien. Het epitheel is inactief tot zwak prolifererend (weinig mitosen en apoptose, L) en vertoont soms gecilieerd metaplasie (N) of ongewone secretoire veranderingen (M). Op sommige plaatsen zijn de klieren geplooid of stervormig en in sommige gevallen toont de verstoorde biopsie stromapijlers die aan weerskanten zijn bedekt met epitheel, hetgeen wijst op grote cystische klieren (O, P).

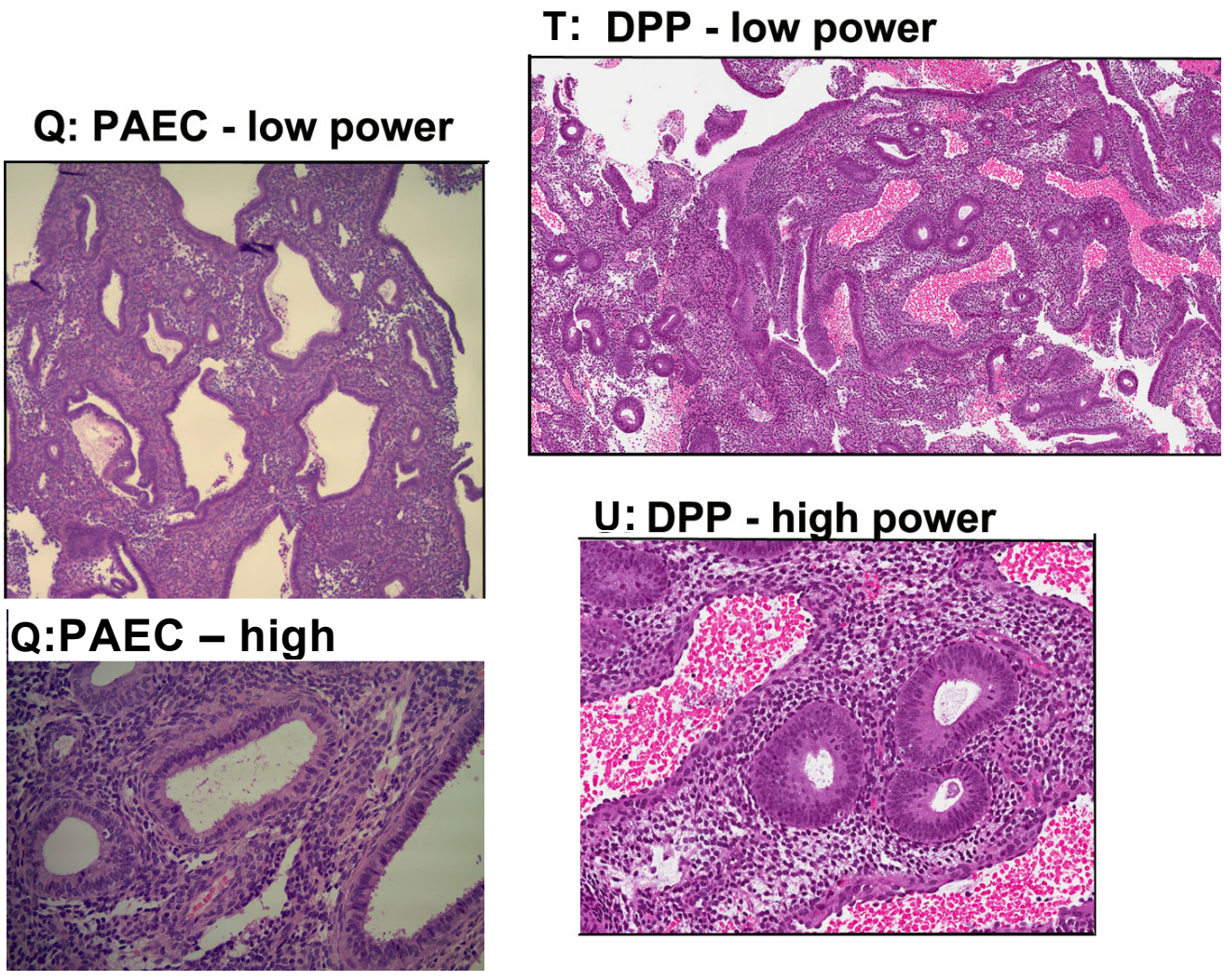
Raadpleeg de USB-stick en/of de cd-rom voor weergave van afbeeldingen in een hoge resolutie van voorbeelden van endometriumbiopten.

4. *Verschillen in histologische kenmerken van PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium.*

Een patholoog die niet bekend is met PAEC kan in eerste instantie een diagnose overwegen van ongehinderd oestrogeeneffect of hyperplasie van het endometrium, omdat cystische klierdilatatie en een onregelmatige architectuur soms bij deze aandoeningen worden gezien. Het proces van klierdilatatie bij PAEC en hyperplasie van het endometrium is echter verschillend.

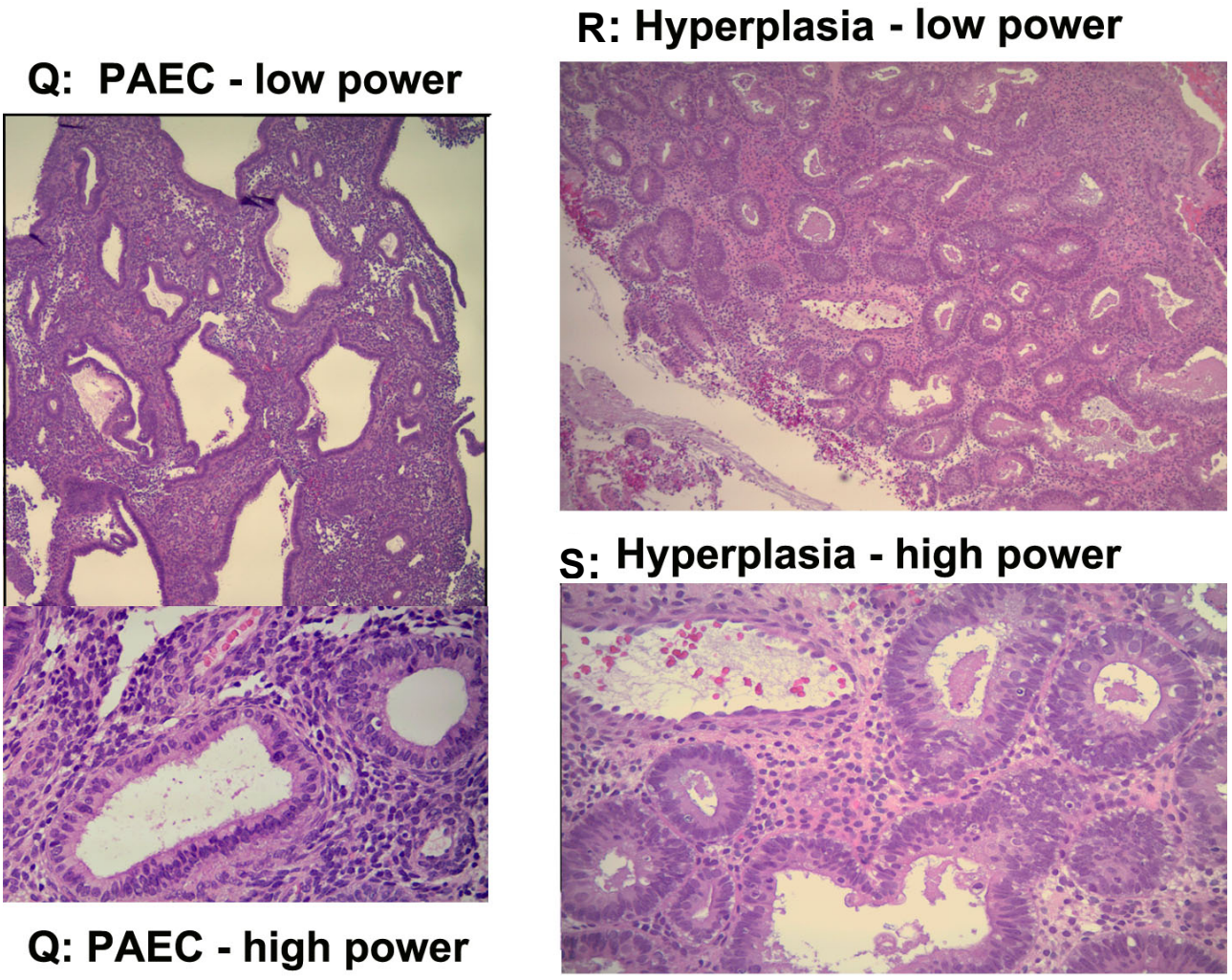
- Bij hyperplasie vertonen de gedilateerde klieren aan de binnenkant epitheel in lagen en dikker dan normaal, vaak met mitotische patronen, die er net zo uitzien als de midden- tot late proliferatiefase.
- Bij PAEC zijn de klieren ook opgezet, maar deze hebben aan de binnenkant inactief epitheel dat dunner is dan in de normale proliferatiefase, en dat er vaak afgevlakt en atrofisch uitziet.

Het belangrijkste kenmerk dat in alle monsters van PAEC wordt gezien, is het inactieve uiterlijk van het zwak prolifererend, laag kubisch epitheel. Dit is heel anders dan de mitotisch actieve hoge cilindrische epitheelcellen die we aantreffen bij ongehinderde oestrogeenstimulatie.



Afbeelding 5 Q-T-U vergelijkt de veranderingen die we bij PAEC zien met een ongehinderd oestrogeeneffect (disordered proliferative pattern, DPP). Het voorbeeld van PAEC (Q) heeft voornamelijk verspreide cystische klieren met inactief epitheel. Het voorbeeld van het verstoorde prolifererende patroon (DPP) (T,U) vertoont minder verdichting met gedilateerde venulen en prolifererend epitheel. In gevallen van DPP met meer cystische klieren en minder prolifererend epitheel, zijn de laagvermogen patronen vergelijkbaar. In dergelijke gevallen zullen de zwak secretoire veranderingen en vasculaire veranderingen van nut zijn bij de correcte diagnose.

Het belangrijkste kenmerk dat in alle monsters van PAEC wordt gezien, is het inactieve uiterlijk van het zwak prolifererend, laag kubisch epitheel. Dit is heel anders dan de mitotisch actieve hoge cilindrische epitheelcellen die we aantreffen bij hyperplasie van het endometrium.



Afbeelding 6 Q-R-S vergelijkt de veranderingen die we bij PAEC zien met hyperplasie. Het voorbeeld van PAEC (Q) heeft voornamelijk verspreide cystische klieren met inactief epitheel. Het voorbeeld van complexe hyperplasie heeft sterk verdichte klieren met prolifirerend epitheel (R,S). In dergelijke gevallen zullen de zwak secretoire veranderingen van de minder verdichte klieren van nut zijn bij de correcte diagnose.

De tabel hieronder beschrijft de histologische verschillen tussen PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium.

Tabel 1. Histologische kenmerken van PAEC, ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium

Histologisch kenmerk	PAEC	Ongehinderd oestrogeeneffect	Hyperplasie van het endometrium (complex)
Klierarchitectuur			
• Cystische dilatatie	Meestal aanwezig	Aanwezig	Kan afwezig, focaal of wijd verbreid zijn
• Verstoorde architectuur (zoals bij DPP*)	Focaal	Focaal	Diffuus
• Complexe architectuur	Afwezig	Focaal	Diffuus
• Uitlopen in stroma	Afwezig	Kan aanwezig zijn	Aanwezig
• Papillatie in het lumen	Afwezig	Kan aanwezig zijn	Aanwezig
• Klierverdichting	Afwezig	Focaal aanwezig (DPP*)	Aanwezig
• Verhouding klier – stroma	Onveranderd	Onveranderd of focaal toegenomen (DPP*)	Toegenomen
Kliepitheel			
• Celtype	Plat kubisch	Hoog cilindrisch	Hoog cilindrisch
• Stratificatie van kernen	Afwezig	Aanwezig	Aanwezig
• Mitosen	Infrequent	Meestal frequent	Frequent
• Cytoplasmische vacuolatie	Gebruikelijk	Ongebruikelijk	Ongebruikelijk
• Secretie in lumen	Meestal afwezig	Meestal afwezig	Kan aanwezig zijn
• Nucleusafmeting	Klein, eivormig	Klein of middenmaat	Groot, afgerond
• Nucleusvorm	Eivormig	Eivormig of afgerond	Afgerond
• Nucleoli	Meestal afwezig	Meestal aanwezig	Aanwezig
• Atypische nucleus	Afwezig	Afwezig	Kan aanwezig of afwezig zijn
• Squameuze metaplasie (“morulen”)	Afwezig	Nu en dan	Frequent
Stroma			
• Stromadichtheid	Compact, matig cellulair	Overvloedig, kan dicht cellulair of oedemateus zijn	Meestal dicht cellulair, kan schaars zijn
• Schuimcellen	Afwezig	Infrequent	Aanwezig
• Stroma-afbraak	Afwezig	Aanwezig	Aanwezig
• Intravasculaire fibrinetrombi	Afwezig	Aanwezig	Aanwezig

*DPP = disordered prolifererend pattern, geassocieerd met ongehinderde oestrogeenstimulatie, wordt gekenmerkt door een excessieve prolifererende fase waarin haarden van abnormale klierarchitectuur, met onregelmatig plooien van de klier en verdichting van naastgelegen klieren worden gezien, met actieve epitheelcellen of een hoog cilindrisch uiterlijk.

Raadpleeg de USB-stick of de cd-rom voor weergave van afbeeldingen in een hoge resolutie van voorbeelden van endometriumbiopten van PAEC en een ongehinderd oestrogeeneffect en hyperplasie van het endometrium (simpel en complex).

De afbeeldingen werden welwillend ter beschikking gesteld door dr. M. Glant (Glant et al, Modern Pathology (2008), 1–8).

5. Conclusie

De directe werking op het endometrium resulteert in klassespecifieke veranderingen in de histologie, “Progesterone receptor modulator Associated veranderingen van het endometrium” of PAEC genoemd. Over het algemeen is de histologische verschijningsvorm een inactief en zwak prolifererend epitheel geassocieerd met asymmetrie van de stroma- en epitheelgroei, resulterend in opvallende cystisch gedilateerde klieren met gemengde oestrogeeneffecten (mitotische) en progesteroneffecten (secretoriale) op het epitheel. Een dergelijk patroon is waargenomen bij ongeveer 60% van de patiënten die gedurende 3 maanden met ulipristalacetaat zijn behandeld. Deze veranderingen zijn omkeerbaar na het stopzetten van de behandeling. Deze veranderingen moeten niet worden verward met ongehinderd oestrogeeneffect of hyperplasie van het endometrium.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website: www.lareb.nl.

Extra Materiaal

U kunt extra materiaal opvragen via medinfo.nl@gedeonrichter.eu. Aanvullende informatie betreffende ulipristalacetaat is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.
Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op https://www.gedeonrichterbenelux.com/healthcare-professionals/.