



## Information für Patienten und mitbehandelnde Ärzte zu einer Therapie mit Mitotane (Lysodren®)

Universitätsklinikum Würzburg  
Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität  
Schwerpunkt Endokrinologie - Diabetologie  
Leiter: Prof. Dr. Bruno Allolio  
gck JY'DfcZ'8f"A": UggbUW lifl bJ'A~ bW YbE

Sehr geehrter Kollegin, sehr geehrter Kollege  
sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihnen bzw. Ihrem Patienten wurde eine Behandlung mit dem Medikament Mitotane (Lysodren) vorgeschlagen. Bitte lesen Sie zunächst die folgenden Informationen über den Zweck einer solchen Therapie, den Therapieablauf und mögliche Nebenwirkungen.

### Was ist Lysodren?

Lysodren ist der Handelsname für das Medikament Mitotane (o,p'-Dichlordiphenyldichloroethan) – das einzige aktuell zugelassene Medikament zur Behandlung des Nebennierenkarzinoms. Lysodren wurde 1949 entdeckt und erstmals im Jahre 1959 bei Patienten mit Nebennierenkrebs eingesetzt. Für das fortgeschrittene, metastasierte Nebennierenkarzinom ist Lysodren inzwischen das „Standardmedikament“. Seit einiger Zeit wird es aber auch zunehmend bei denjenigen Patienten eingesetzt, bei denen der Tumor operativ komplett entfernt werden konnte, bei denen aber ein großes Risiko für ein Wiederauftreten des Tumors besteht (sogenannte „adjuvante Therapie“). Risikofaktoren für ein Wiederauftreten können z.B. sein: sehr großer Tumor, Gefäßeinbrüche, hohe Zellteilungsrate.

### Wie wirkt Mitotane (Lysodren)?

Obwohl Mitotane schon seit Jahrzehnten zur Behandlung des Nebennierenkarzinoms eingesetzt wird, ist über seine Wirkungsweise noch recht wenig bekannt. Man weiß, dass das Medikament auf verschiedenen Ebenen wirksam ist: In bestimmten Zonen der Nebenniere führt Mitotane zum Untergang von Zellen, daneben hemmt es die Hormonproduktion in der Nebenniere und beschleunigt den Abbau von Nebennierenhormonen in der Leber. Eine **Mitotanetherapie beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom** verfolgt zwei Ziele: zum einen soll das Wachstum der Tumorzellen gestoppt oder im besten Fall sogar ein Schrumpfen des Tumors herbeigeführt werden. Zum anderen kann bei hormonell aktiven Tumoren die übermäßige Produktion von Nebennierenhormonen durch Mitotane wieder unter Kontrolle gebracht werden (z.B. bei einem Cushing-Syndrom). Daneben soll Mitotane bei einer eventuell parallel laufenden Chemotherapie beim fortgeschrittenen Nebennierenkarzinom auch die Wirksamkeit der Chemotherapie-Substanzen verbessern. **Bei der adjuvanten Therapie**, also nach einer operativen Entfernung des Tumors, sollen Tumorzellen, die mit dem bloßen Auge zwar nicht sichtbar sind, aber möglicherweise doch noch im OP-Gebiet oder im Blut- und Lymphsystem vorhanden sein könnten, abgetötet werden und so ein erneutes Tumorwachstum verhindert werden.

### Wie wird Mitotane eingenommen?

Mitotane gibt es in einer Darreichungsform: als Tablette à 500 mg. Die Tabletten sollten vorzugsweise während der Mahlzeiten eingenommen werden, wobei die Tages-Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt werden sollte. Im Bedarfsfall können die Tabletten zermörsert werden.

### Welche Dosis sollte eingenommen werden?

Es gibt Hinweise, dass Mitotane erst dann eine Wirkung auf die Tumorzellen hat, wenn eine bestimmte Konzentration des Medikamentes im Blut erreicht ist. Die Menge an Tabletten, die eingenommen werden müssen, um einen solchen „Zielspiegel“ zu erreichen, ist allerdings individuell extrem unterschiedlich. Daher gibt es ein festes Dosierungsschema für die ersten zwei Wochen, danach erfolgt die Dosisfestlegung in Abhängigkeit von Ihrem Befinden und dem bei einer Blutabnahme bestimmtem Medikamentenspiegel. In der Regel dauert es allerdings mehrere Wochen (teilweise auch mehrere Monate) bis diese entsprechenden Blutspiegel (s.unten) erreicht werden.

Bei gutem Allgemeinbefinden sollte die Therapie nach dem unten stehenden „Hochdosis-Schema“ eingeleitet werden. Bei schlechtem Allgemeinbefinden oder z.B. einer parallel stattfindender Bestrahlung ist eher das niedrigdosierte Schema zur Einleitung der Therapie zu empfehlen:

#### a) Sog. „Hochdosis-Schema“

Erste Woche						
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
1.5 g	3 g	4.5 g	6 g	6 g	6 g	6 g
Zweite Woche						
Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14
6 g	6 g	6 g	6 g	6 g	6 g	6 g
Ab der dritten Woche						
Dosisanpassung in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (NW) und Blutspiegel (ca alle 4 Wochen)						
Mitotane-Blutspiegel	NW des zentralen Nervensystems Grad 2 /NW des Magen-Darm-Trakts Grad 3/4			NW des zentralen Nervensystems Grad 3/4		
	nicht vorhanden		vorhanden	vorhanden		
< 14 mg/l	Dosis um 1,5g/d steigern*		vorhanden	Dosis um 1,5g reduzieren		Stop Mitotane#
14 – 20 mg/l	Dosis beibehalten		vorhanden	Dosis um 1,5g reduzieren		Stop Mitotane#
> 20 mg/l	Dosis auf 50-80% reduzieren		vorhanden	Stop Mitotane		Stop Mitotane#

## b) Sog. "Niedrigdosis-Schema"

Erste Woche						
Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7
1.0 g	1.0	1.5	1.5	1.5	2.0	2.0
Zweite Woche						
Tag 8	Tag 9	Tag 10	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14
2.0	2.5	2.5	2.5	3.0	3.0	3.0 g
Ab der dritten Woche						
Dosisanpassung in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (NW) und Blutspiegel (ca alle 4 Wochen)						
Mitotane-Blutspiegel	NW des zentralen Nervensystems Grad 2 /NW des Magen-Darm-Trakts Grad 3/4			NW des zentralen Nervensystems Grad 3/4		
	nicht vorhanden		vorhanden	vorhanden		
< 14 mg/l	Dosis um 1g steigern*		Dosis um 1g reduzieren	Stop Mitotane #		
14 – 20 mg/l	Dosis beibehalten		Dosis um 1,5g reduzieren	Stop Mitotane #		
> 20 mg/l	Dosis auf 50-80% reduzieren		Stop Mitotane #	Stop Mitotane #		

\* maximale Tagesdosis beträgt 12 g

# bis zum Verschwinden der Nebenwirkungen, dann Wiederbeginn mit 50-80% der letzten Dosis

### Wie wird der Mitotanespiegel kontrolliert?

Dazu sollte etwa **alle 4 Wochen eine Blutabnahme durchgeführt** werden. Die Bestimmung des Wertes erfolgt nur in bestimmten Labors, so dass zunächst einige Voraussetzungen beim Hausarzt bzw. niedergelassenem Onkologen geklärt sein müssen.

Die Herstellerfirma HRA Pharma hat mit dem Produkt Lysodren (500mg Tbl., Mitotane) den Service **LYSOSAFE** eingeführt. HRA Pharma bietet allen Patienten, die mit Lysodren behandelt werden, diesen kostenlosen Service an. **LYSOSAFE** beinhaltet die regelmäßige Bestimmung der Mitotane Konzentration, um den behandelnden Arzt bei der Bestimmung der Dosierung und der Kontrolle des Therapieerfolges zu unterstützen.

**Die Kosten für die Bestimmung in einem zentralen Labor in Frankreich werden von HRA Pharma übernommen.** Die entsprechenden Transportboxen und weitere Informationen können bei Frau Frances Robert der Firma HRA Pharma angefordert werden.

#### LYSOSAFE Kontaktdaten:

Email: [hra-de@hra-pharma.com](mailto:hra-de@hra-pharma.com)

Tel.: 0234 – 51 65 92 0

Fax: 0234 – 51 65 92 22

#### **Der Zielspiegel liegt bei 14-20 mg/l.**

Ist dieser Zielbereich erst einmal erreicht, sind in der Regel weniger Tabletten erforderlich, um diesen Wert aufrechtzuerhalten, so dass im Verlauf der Therapie meist eine durchschnittliche Dosis von 2,5 g pro Tag ausreicht.

## Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Die meisten möglichen Nebenwirkungen (NW) treten in Abhängigkeit des Blutspiegels auf. Ein Teil der Beschwerden bessert sich allerdings auch erfreulicherweise im Laufe der Therapie. Nach Absetzen des Medikaments verschwinden die NW in der Regel wieder.

Eine wichtige Nebenwirkung, die regelhaft auftritt, betrifft Ihre noch vorhandene gesunde Nebenniere, deren Hormonproduktion durch Mitotane ebenfalls gehemmt wird. Da eine gesunde Nebenniere das lebenswichtige Stresshormon Cortisol produziert, muß dies während einer Mitotanetherapie unbedingt in Form von Tabletten (z.B. Hydrocortison) ersetzt werden. Wann genau diese Therapie begonnen wird (meist innerhalb der ersten Wochen), wird individuell festgelegt. Auf Dauer sind meist Dosen um 50mg Hydrocortison täglich erforderlich. Dies ist mehr als sonst zur Behandlung einer Nebennierenunterfunktion notwendig ist. Dies liegt daran, dass Mitotane den Abbau des Cortisols im Körper beschleunigt. Sie sollten außerdem einen **Notfallausweis** stets bei sich tragen, der über Ihre **Nebennierenunterfunktion** durch Mitotane und die Ersatztherapie mit Hydrocortison informiert. Die Einnahme von Hydrocortison darf keinesfalls ohne Rücksprache plötzlich abgesetzt werden. Sollten Sie die Tabletten mal nicht nehmen können (z.B. bei einem Magen-Darm-Infekt mit Erbrechen), muß Ihnen das Hydrocortison ggf als Infusion verabreicht werden. Nach Absetzen von Mitotane kann es bis zu mehreren Monaten dauern, bis sich die Nebennierenfunktion wieder erholt, so dass das Hydrocortison zunächst noch weiter genommen werden muß. Bei Stress (auch körperlicher Stress wie z.B. bei Infekten) braucht der Körper mehr Cortisol, so dass Sie dann die Dosis erhöhen sollten. Auffallende Müdigkeit und Kraftlosigkeit, niedriger Blutdruck, aber auch Übelkeit und Erbrechen können Anzeichen für eine Nebennierenunterfunktion sein und Sie sollten bei diesen Symptomen umgehend Ihren Arzt aufsuchen oder uns anrufen.

Relativ häufig sind NW im **Magen-Darm-Trakt**, z.B. Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfall. Da dies auch Zeichen einer Nebennierenunterfunktion sein können (s.oben), muss überlegt werden, die Hydrocortisondosis ggf. anzupassen. In der Regel gelingt es die Beschwerden durch andere Medikamente zu lindern (z.B. durch Metoclopramid (z.B. Paspertin-Tropfen) oder 5-HT-Blocker (z.B. Zofran) bei Übelkeit, oder Loperamid (z.B. Imodium(R) bei Durchfall. Erst wenn dies nichts hilft, sollte Mitotane reduziert oder pausiert werden.

Deutlich seltener und in der Regel erst bei Blutspiegeln im oberen Zielbereich oder darüber sind Nebenwirkungen des **zentralen Nervensystems**, z.B. Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Konzentrationsstörungen. Unter Mitotanetherapie kann es daher zu einer Beeinträchtigung der **Fahrtüchtigkeit** oder des Bedienens von Maschinen etc kommen.

Bei einigen Patienten kommt es zu **Hautausschlägen**, die häufig im Laufe der Therapie wieder verschwinden, so dass die Mitotanetherapie meistens nicht unterbrochen werden muss.

Weiterhin kommt es relativ häufig zu bestimmten Laborveränderungen: **Cholesterinerhöhung, Anstieg des Leberwertes GGT, leichte Leukopenie (Erniedrigung der weißen Blutzellen), Erniedrigung der Schilddrüsen- und Sexualhormone**. Regelmäßige Kontrollen sind daher erforderlich. Eine Therapieunterbrechung ist aber nur in den wenigsten Fällen erforderlich. Sollte es dagegen in sehr seltenen Fällen zu einem deutlichen Anstieg (> 3-fache des Ausgangswert) der anderen Leberwerte (Bilirubin, GOT, GPT bzw. ALT, AST) kommen, empfehlen wir eine umgehende Kontaktaufnahme mit uns.

Eine Schwangerschaft sollte während einer Mitotanetherapie unbedingt vermieden werden, da es Hinweise auf unerwünschte Wirkungen des Medikaments auf das ungeborene Kind gibt.

### **Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?**

Mitotane beschleunigt den Abbau von Substanzen, die über die Leber verstoffwechselt werden (durch das Leberenzym Cytochrom P450), so dass bei einigen Medikamenten die Blutkonzentration beeinflusst werden kann, z.B. bei Mitteln gegen Epilepsie, Rifampicin, Johanniskraut. Mitotane beschleunigt außerdem den Abbau von Marcumar, so dass Patienten, die diesen Gerinnungshemmer einnehmen, besonders sorgfältig überwacht werden sollten. Desweiteren gibt es vage Hinweise, dass die gleichzeitige Einnahme von Spironolacton zu einer verminderten Wirkung von Mitotane führen kann. Deswegen sollten diese Medikamente nur im Ausnahmefall gemeinsam eingenommen werden.

### **Wie lange soll man Mitotane einnehmen?**

Bei der adjuvanten Therapie empfehlen wir aktuell im Allgemeinen eine Einnahmezeit von 2 Jahren; bei sehr guter Verträglichkeit von 3-4 Jahren. Die Therapie des fortgeschrittenen Nebennierenkarzinoms richtet sich vor allem nach dem Ansprechen des Tumors.

### **Bei Fragen zu Dosisänderungen, Nebenwirkungen u.ä. können Sie sich gerne bei folgenden Kontaktpersonen melden:**

Würzburger Nebennierentumor Zentrum / Deutsches Nebennierenkarzinom-Register

Tel. 0931-201 36774

Prof. Dr. B. Allolio Tel 0931-201 39200 (Würzburg)

Direkt Kontaktaufnahme mit Ärzten der Abteilung über die Zentrale: 0931 201-1

Prof. Dr. M. Fassnacht Tel. 089-5160 2941 (München)

Ansprechpartner: Dr. Fr. Erdogan