

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

Medizinische Klinik und Poliklinik I

Dieses Dokument enthält interne Informationen und darf nur für Zwecke des Uniklinikums Würzburg verwendet werden.

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

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 Mitotane (Lysodren®)?

Lysodren ist der Handelsname für das Medikament Mitotane (o,p'-Dichlordiphenyldichloroethan) – das einzige aktuell zugelassene Medikament zur Behandlung des Nebennierenkarzinoms. Mitotane wurde 1949 entdeckt und erstmals im Jahre 1959 bei Patienten mit Nebennierenkrebs eingesetzt. Für das fortgeschrittene, metastasierte Nebennierenkarzinom ist Mitotane (alleine oder in Kombination mit anderen Medikamenten) inzwischen das „Standardmedikament“. Seit einigen Jahren 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“).

Wie wirkt Mitotane?

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 (z.B. Cortisol oder männliche Hormone) 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 (Lysodren®) gibt es nur in einer Darreichungsform: als Tablette à 500 mg. Die Tabletten sollten vorzugsweise während der Mahlzeiten eingenommen werden, da hierbei theoretisch die Aufnahme ins Blut am besten ist. Wir empfehlen die Tages-Gesamtdosis auf mehrere Einzeldosen zu verteilen. Im Bedarfsfall können die Tabletten zermörsert werden. Wenn sich aber herausstellt,



dass Sie das Medikament zum Essen eher schlecht vertragen, können Sie es auch zu einer anderen Tageszeit einnehmen.

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 drei Wochen, danach erfolgt die Dosisfestlegung in Abhängigkeit von Ihrem Befinden und dem bei einer Blutabnahme bestimmten Medikamentenspiegel. In der Regel dauert es allerdings mehrere Wochen (teilweise auch mehrere Monate) bis diese entsprechenden Blutspiegel erreicht werden.

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 die Zahl der Tabletten meist deutlich reduziert werden kann. Liegt der Blutspiegel über 20mg/l und bestehen einschränkende Nebenwirkungen (siehe weiter unten), sollte die Therapie vorübergehend unterbrochen werden, um sie dann nach Besserung der Beschwerden mit einer etwas niedrigeren Dosis wieder zu beginnen. Liegen dagegen keine Beschwerden vor, muss die Therapie nicht zwangsweise unterbrochen werden.

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

a) Sog. „Hochdosis-Schema“

| Erste Woche | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Tag 1 | Tag 2 | Tag 3 | ab Tag 4 |
| 1.5 g (3Tabl.) | 3 g (6Tabl.) | 4.5 g (9Tabl.) | 6 g (12Tabl.) |
| Nach 2-3 Wochen erfolgt die erste Spiegelbestimmung und danach wird die Dosis in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (NW) und Blutspiegel (ca alle 4 Wochen) angepasst | | | |
| 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* | Dosis um 1,5g reduzieren | Stop Mitotane# |
| 14 – 20 mg/l | Dosis beibehalten | Dosis um 1,5g reduzieren | Stop Mitotane# |
| > 20 mg/l | Dosisreduktion möglich | 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 (2Tabl.) | 1.0g (2Tabl.) | 1.5g (3Tabl.) | 1.5g (3Tabl.) | 1.5g (3Tabl.) | 2.0g (4Tabl.) | 2.0g (4Tabl.) |
| Zweite Woche | | | | | | |
| Tag 8 | Tag 9 | Tag 10 | Tag 11 | ab Tag 12 | | |
| 2.0g (4Tabl.) | 2.5g (5Tabl.) | 2.5g (5Tabl.) | 2.5g (5Tabl.) | 3.0g (6Tabl.) | | |
| Nach ca. 3 Wochen erfolgt die erste Spiegelbestimmung und danach wird die Dosis in Abhängigkeit von Nebenwirkungen (NW) und Blutspiegel (ca alle 4 Wochen) angepasst | | | | | | |
| 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 | Dosisreduktion möglich | 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 Mitotane (Lysodren®)- Spiegel kontrolliert?

Zur Blutspiegelbestimmung sollte am Anfang nach 2-3 Wochen und danach etwa alle 4 Wochen eine Blutabnahme durchgeführt werden. Die Bestimmung des Wertes erfolgt nur in bestimmten Laboren. Aus unserer Sicht hat sich die Bestimmung im Rahmen des sog. Lysosafe-Service bewährt. Dieser Service wurde von der Firma HRA Pharma als Auflage der Europäischen Zulassungsbehörde EMA bereits 2005 eingeführt und misst nach unserer Erfahrung sehr zuverlässig. Die Kosten für den Transport und Bestimmung in einem zentralen Labor in Frankreich werden der Herstellerfirma HRA Pharma übernommen. Die entsprechenden Transportboxen und weitere Informationen können bei HRA Pharma Deutschland GmbH kostenfrei angefordert werden (info-de@hra-pharma.com, Tel: 0611 8907770, Fax: 0611 89077722). Unter lysosafe.clinfile.com kann sich der behandelnde Arzt registrieren, um die Versandscheine zu erstellen und die Spiegel nachzuschauen. Zur besseren Dokumentation wird die Führung eines Tagebuches empfohlen. Dieses ist in der endokrinen Tumorambulanz des Universitätsklinikums Würzburg unter info@nebennierenkarzinom.de erhältlich.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Die meisten möglichen Nebenwirkungen 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 Nebenwirkungen 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 (Ausnahme: der Tumor produziert große Mengen Cortisol). 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. 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 jeder Mensch mehr Cortisol, so dass Sie dann die Hydrocortison-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 Nebenwirkungen 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 Dimenhydrinat (Vomex®) oder 5-HT-Blocker (z.B. Ondansatron) bei Übelkeit, oder Loperamid (z.B. Imodium®) 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, Sprechstörungen, Konzentrationsstörungen. Unter Mitotanetherapie kann es daher zu einer Beeinträchtigung der **Fahrtüchtigkeit** oder des Bedienens von Maschinen etc. kommen. Wenn dies bei Ihnen eintritt, dürfen Sie keine Fahrzeuge oder Maschinen führen.

Bei einigen Patienten kommt es zu **Hautausschlägen**, die häufig im Laufe der Therapie wieder verschwinden, so dass die Mitotane-Therapie meistens nicht unterbrochen werden muss. Bei gleichzeitigen Juckreiz helfen häufig Antihistaminika oder "Cortison-haltige" Salben.

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. Zusätzlich besteht die Sorge, dass eine Schwangerschaft sich ungünstig auf die Tumorerkrankung auswirkt

Gibt es Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?

Mitotane führt zu einer gesteigerten Aktivität eines Leberenzym (CPY3A4), das maßgeblich für den Abbau vieler Medikamente und körpereigener Hormone verantwortlich ist. In der unten aufgeführten Tabelle sind die Medikamente genannt, die aus unserer Erfahrung am häufigsten betroffen sind. Da



diese Medikamente unter diesen Umständen häufig nicht ihre volle Wirkung entfalten können, empfehlen wir jeweils auf Alternativpräparate auszuweichen. Besprechen sie hier aber bitte Details mit Ihrem Arzt. Erfolgt bei Ihnen eine Blutverdünnung mit Marcumar muss die Dosis von Marcumar ggf. angepasst werden.

Zusätzlich gibt es vage Hinweise, dass die gleichzeitige Einnahme von Spironolacton zu einer verminderten Wirkung von Mitotane führen kann. Deswegen sollte dieses Medikament nur im Ausnahmefall gemeinsam eingenommen werden.

| Erkrankung | Medikamente, die wegen der CYP3A4 Aktivierung weniger stark wirken | Alternativ-Medikamente |
|-------------------------|---|--|
| Bluthochdruck | Bestimmte Calcium-Antagonisten (wie Amlodipin, Nifedipin, Verapamil, Diltiazem) | ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Diuretika |
| Erhöhte Fettwerte | Bestimmte Statine (wie Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin) | Pravastatin, Rosuvastatin |
| Infektionen | Bestimmte Antibiotika (wie Clarithromycin, Erythromycin) | Azithromycin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin |
| Schmerzen | Fentanyl, Methadone, Oxycodon, Tramadol, | Morphin, Oxymorphin, Hydro-morphon |
| Verhütung | „Pille“ | Kondome, Spirale |
| Schlafprobleme | Benzodiazepine und ähnliche Substanzen (wie Diazepam, Midazolam, Zopiclon) | Ggf. Steigerung der Dosis |
| Antikoagulation | Bestimmte Antikoagulanzen (wie Marcumar oder Warfarin) | Umstellung oder Dosisanpassung der Antikoagulation |
| Epilepsie | Bestimmte Antikonvulsiva | Rücksprache mit Neurologen und ggf. Umstellung Antikonvulsivum |
| Tuberkulose | Rifabutin, Rifampicin | Rücksprache mit Arzt und ggf. Umstellung der Medikation |
| Pilzinfektionen | Z.B. Griseofulvin | Rücksprache mit Arzt und ggf. Umstellung der Medikation |
| Depressiver Verstimmung | Bestimmte pflanzliche Präparate (Johanniskraut) | Rücksprache mit Arzt und ggf. Beendigung/Umstellung |
| Anti-Tumortherapie | Thyrosinkinaseinhibitoren | Rücksprache mit spezialisiertem Zentrum. |

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.

Was sollte nach Absetzen von Mitotane beachtet werden?

Nach Absetzen von Mitotane kann es sinnvoll sein trotzdem weiterhin eine Spiegelbestimmung durchzuführen solange Mitotane noch im Blut nachgewiesen werden kann. Das Hydrocortison muss unbedingt nach Beenden von Mitotane vorerst weiter eingenommen werden, da es nach Absetzen von Mitotane bis zu mehreren Monaten dauern kann, bis sich die Nebennierenfunktion wieder erholt. Wir empfehlen jedoch das Hydrocortison schrittweise auf eine Tagesdosis von 15-20 mg zu reduzieren. Ab dieser Dosierung kann dann ein ACTH Test durchgeführt werden, um die Nebennierenrindenfunktion zu testen. Bei unauffälligem ACTH Test, kann das Hydrocortison langsam ausgeschlichen und beendet werden. Bei weiterhin bestehenden Nebennierenrindeninsuffizienz, ist



Hydrocortison weiter einzunehmen und nach einigen Monaten ein erneuter ACTH Test durchzuführen. Je nach Ergebnis des ACTH-Tests sollte das Hydrocortison weiter reduziert werden.

Bei Fragen zu Dosisänderungen, Nebenwirkungen u.ä. können Sie uns gerne anrufen:

Würzburger Nebennierentumor Zentrum / Deutsches Nebennierenkarzinom-Register

Tel. 0931-201 39717 (Frau Haaf, Patientenlotsin)

Im Notfall direkte Kontaktaufnahme mit den Ärzten der Endokrinologie über die Zentrale:

0931 201-0

Ihr konkreter Ansprechpartner ist:



Behandlung mit der adrenostatischen Substanz Mitotane (Lysodren®)

Patient _____ Geburtsdatum _____
(Name, Vorname)

Ich bin durch den behandelnden Arzt/ die behandelnde Ärztin über das Medikament Mitotane ausführlich aufgeklärt worden. Auf die typischen Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Durchfall, Abgeschlagenheit, Schwindel wurde ich hingewiesen. Mir wurde die Problematik der Nebenniereninsuffizienz (= unzureichende Hormonproduktion der Nebenniere) unter der Medikamenteneinnahme bis hin zu einem möglichen Hormonmangel mit Lebensgefahr erklärt.

Mir wurde weiterhin erklärt, dass deshalb in den meisten Fällen während der Mitotane-Therapie (und auch für einen gewissen Zeitraum nach dem Absetzen) eine Hormonersatztherapie mit Hydrocortison erfolgen muss. Ein Notfallausweis wurde mir ausgehändigt.

Ich hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden habe. Außerdem habe ich eine schriftliche Patienten-Information erhalten und gelesen. Ich hatte genügend Zeit, um meine Entscheidung frei zu treffen.

Aufklärungsgespräch

.....
Name, Vorname

.....
Geburtsdatum

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des/der Patienten/-in

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Arztes/der Ärztin