



# Chlormethin-Gel zur Behandlung der Mycosis fungoides: Ein Expertenkonsens aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH-Region) zum Therapiemanagement

## The optimal use of chlormethine gel for mycosis fungoides: An expert consensus from Germany, Austria and Switzerland (DACH region)

Chalid Assaf<sup>1</sup>, Nina Booken<sup>2</sup>, Edgar Dippel<sup>3</sup>, Emmanuella Guenova<sup>4</sup>, Constanze Jonak<sup>5</sup>, Claus-Detlev Klemke<sup>6</sup>, Jan P. Nicolay<sup>7</sup>, Max Schlaak<sup>8</sup>, Marion Wobser<sup>9</sup>, Franz Trautinger<sup>10</sup>

(1) Klinik für Dermatologie und Venerologie, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld, Deutschland

(2) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

(3) Hautklinik Ludwigshafen, Ludwigshafen, Deutschland

(4) Klinik für Dermatologie der Universitätsklinik Lausanne, Fakultät für Biologie und Medizin der Universität Lausanne, Lausanne, Schweiz

(5) Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

(6) Hautklinik und Hauttumorzentrum, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

(7) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Mannheim GmbH, Mannheim, Deutschland

(8) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Hauttumorzentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

(9) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

(10) Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum St. Pölten, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, St. Pölten, Österreich

### Zusammenfassung

**Hintergrund:** Chlormethin-Gel ist in Europa zur Therapie von Patienten mit Mycosis fungoides in allen Krankheitsstadien zugelassen. Die optimalen Behandlungsregime hinsichtlich Frequenz, Dosierung, Kombinations- oder Erhaltungstherapien sind noch nicht vollständig etabliert.

**Methodik:** Zehn in der Erforschung und Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome erfahrene Experten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH-Region) wurden schriftlich zu Indikation, Anwendungsfrequenz, Beurteilung des Therapieerfolgs, Begleittherapie, Nebenwirkungen, Kombinationstherapien in späteren Krankheitsstadien, Erhaltungstherapie und Adhärenz im Rahmen der Therapie der Mycosis fungoides mit Chlormethin-Gel befragt. Die strukturiert aufbereiteten Ergebnisse der Umfrage wurden in einer Konsensuskonferenz diskutiert und Empfehlungen zum Management der Therapie mit Chlormethin-Gel entwickelt.

**Ergebnisse:** Wesentlich für die Therapie mit Chlormethin-Gel ist ein individuelles, symptomorientiertes Therapiemanagement. Systemische Nebenwirkungen des Wirkstoffs sind wegen der fehlenden systemischen Verfügbarkeit bei topischer Anwendung unwahrscheinlich. Die häufig auftretende allergische oder irritativ-toxische Kontaktdermatitis kann durch eine Anpassung des Therapieregimes, Therapiepausen sowie nebenwirkungsspezifische und unterstützende Maßnahmen häufig beherrscht werden. Ein einschleichender Therapiebeginn mit Anwendung von Chlormethin-Gel jeden zweiten Tag kann die Tolerabilität wesentlich verbessern, insbesondere wenn die Therapie alternierend mit topischen Kortikosteroiden erfolgt.

**Schlussfolgerungen:** Die Anwendung von Chlormethin-Gel bei Mycosis fungoides wird durch die begleitende Kontaktdermatitis häufig eingeschränkt. Mit einem geeigneten Therapie- und Nebenwirkungsmanagement können vermeidbare Therapieabbrüche verhindert werden und mehr Patienten von der Therapie profitieren.

### Summary

**Background:** In Europe chlormethine gel is licensed for the management of patients with mycosis fungoides of all stages. However, the optimal regimen regarding frequency and dosing as well as combination and maintenance therapy is not well established.

**Methods:** Ten experts experienced in research and management of cutaneous T-cell lymphomas from Germany, Austria and Switzerland (DACH-Region) were asked in written form to report on indication of chlormethine gel, frequency of use, monitoring, concomitant therapies, adverse effects, combination therapies in later stages of the disease, maintenance therapy, and adherence to this therapy of mycosis fungoides. The structured answers were discussed in a consensus conference and recommendations were developed.

**Results:** Crucial for the use of chlormethine gel is an individualized and symptom-oriented management. Because of the lack of systemic resorption of topical administered chlormethine gel systemic adverse events are unlikely. An allergic or irritative-toxic contact dermatitis is common but manageable with adaptation of the regimen, interruption of administration, and symptom specific supportive measurements. A step-up approach with application of chlormethine gel every other in the beginning is associated with a better tolerability especially if it is alternated with topical corticosteroids.

**Conclusions:** The use of chlormethine gel in the management of mycosis fungoides is often limited by a concomitant contact dermatitis. An adequate therapeutic regimen and the management of adverse effects can preclude an unnecessary withdrawal of therapy so that more patients can benefit from this treatment option.

## Einführung

### Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides (MF) ist ein niedrig malignes, in frühen Stadien der Erkrankung indolent verlaufendes kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL), das mehr als die Hälfte aller primären kutanen Lymphome ausmacht [1]. Die MF ist eine seltene Erkrankung. Aus den USA wird eine Inzidenz von etwa 5,6 Fällen pro einer Million Einwohner berichtet [2]. Aus einem französischen Register wird für Europa mit 0,96/100.000 Einwohnern eine ähnliche Inzidenz angegeben [3].

Klinisch reichen die Manifestationen der MF von lokal begrenzten Maculae (auch Patches genannt), Papeln und Plaques in frühen Stadien über Tumoren, Erythrodermie und Ulzerationen in späteren Stadien bis hin zur systemischen Ausbreitung auf Lymphknoten und innere Organe, die zum Tode führen können [4]. Histologisch ist die MF gekennzeichnet durch epidermotrope oder auch follikulotrope atypische Zellen mit cerebriformen Nuklei. Sie stellen klonale T-Lymphozyten mit einem malignen Phänotyp (meist CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>) dar, welchen typische T-Zell-Marker wie CD7 und CD2 fehlen [5, 6].

Der Therapieansatz ist überwiegend palliativ und stadienorientiert [7]. In frühen Stadien stehen in Europa hautgerichtete (*skin-directed*) Therapien mit topischen Steroiden, UV-Phototherapie, Strahlentherapie und dem topisch applizierten Zytostatikum Chlormethin, das seit kurzem als Gel für diese Indikation zugelassen ist, zur Verfügung. In späteren Stadien kommen systemische Behandlungsoptionen hinzu.

### Chlormethin-Gel

Chlormethin-Gel (Ledaga®; Zulassungsinhaber Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Irland, Vertrieb durch Recordati Rare Diseases) ist von der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) zugelassen zur topischen Therapie von CTCL, allerdings ausschließlich des Typs MF, bei Erwachsenen [8]. Chlormethin-Gel ist auch als Erstlinienbehandlung der MF indiziert. Eine Beschränkung der Anwendung von Chlormethin-Gel auf bestimmte Stadien gibt es in der Zulassung durch die EMA nicht.

Der Wirkstoff Chlormethin ist ein bifunktionelles Alkylans, das schnell proliferierende Zellen über drei Mechanismen hemmt [9]:

1. Alkylgruppen binden an DNA-Basen, was indirekt zu einer DNA-Fragmentierung führt.
2. Verknüpfung der DNA-Stränge (*crosslinks*), was ebenfalls zu einer Zerstörung der DNA führt.

3. Mutagenese als Folge der DNA-schädigenden Wirkung. (Anmerkung: Einen Hinweis auf die Entwicklung sekundärer Malignome unter Chlormethin-Gel-Therapie gibt es dabei nicht).

Insgesamt besteht eine sehr lange Erfahrung mit dem Wirkstoff Chlormethin. Die Substanz wurde in den USA erstmals 1949 in magistraler Zubereitung zur Therapie der MF angewendet – zunächst in wässriger Lösung, dann in Salbenform [10]. Um die Stabilität des Alkylans zu gewährleisten und die Anwendbarkeit zu verbessern, erfolgte zuletzt die Entwicklung von Chlormethin-Gel als Fertigprodukt. Das Gel ist im Unterschied zur Salbe nicht fettig und zieht rasch ein. Im Jahr 2017 wurde dieses Präparat in Europa zugelassen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal täglichen Therapie über bis zu zwölf Monate mit Chlormethin-Gel (0,02 %) wurde in der randomisiert-kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie (*clinicaltrials.gov* Identifier: NCT00168064) bei 260 Erwachsenen mit MF im Stadium IA bis IIA mit der bis dahin üblichen magistralen Salbenzubereitung (0,02 %) verglichen [11]. Primärer Endpunkt der Studie war die Krankheitslast an der Haut nach dem *Composite Assessment of Index Lesion Severity Score* (CAILS score). Die Gesamtansprechrate nach CAILS lag bei 58,5 % (Gel) und 47,7 % (Salbe), mit klinisch erscheinungsfreier Haut bei 13,8 % (Gel) und 11,5 % (Salbe) der Patienten. Die Zeit bis zum 50%igen Ansprechen zeigte einen signifikanten Vorteil von Chlormethin-Gel (26 versus 42 Wochen mit Chlormethin-Salbe;  $P < 0,01$ ). Schwere behandlungsassoziierte unerwünschte Ereignisse (*treatment related adverse events*; TRAE) wurden nicht berichtet. *Treatment related adverse events* waren in beiden Gruppen meist lokale Hautreaktionen ähnlich einer irritativen oder allergischen Kontaktdermatitis, die bei 20,3 % der Patienten in der Gruppe mit Chlormethin-Gel und bei 17,3 % der Patienten in der Gruppe mit Chlormethin-Salbe zu einem Abbruch der Therapie führten. Eine systemische Absorption der Studienmedikation wurde nicht festgestellt, sodass ein therapiebedingtes erhöhtes Risiko für Sekundärmalignome unwahrscheinlich ist [12, 13].

Eine Post-hoc-Analyse der Zulassungsstudie belegte sowohl in der *Intention-to-Treat*- als auch in der für Wirksamkeit auswertbaren Population eine signifikante Überlegenheit bezüglich des Ansprechens nach CAILS bei Therapie mit der Gel- gegenüber der Salben-Formulierung [14].

In einer populationsbasierten Kohortenstudie fand sich über 30 Jahre hinweg keine Assoziation einer topischen Chlormethin-Gel-Therapie mit einem erhöhten Risiko für sekundäre Malignome oder einer erhöhten allgemeinen oder durch andere Erkrankungen hervorgerufenen Mortalität [15].

Das optimale Behandlungsregime hinsichtlich Frequenz, Lokal- und großflächiger Anwendung und dem Einsatz im Rahmen einer Kombinationstherapie oder als Erhaltungstherapie ist noch nicht etabliert [16]. In der klinischen Routine werden unterschiedliche Konzepte eingesetzt, für die bislang wenig Evidenz vorliegt. In der Post-Hoc-Analyse der Studie zeigte sich keine klare Assoziation zwischen Behandlungshäufigkeit und Ansprechen oder lokalen Hautreaktionen [14]. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine größere Flexibilität hinsichtlich der Anwendungsfrequenz von Chlormethin-Gel möglich ist.

## Zielsetzung und Methode

Ziel des aktuellen Konsensus war die Entwicklung von Empfehlungen für ein optimiertes Management der Therapie der MF mit Chlormethin-Gel. Dazu wurden in einem ersten Schritt zehn in der Behandlung von Patienten mit CTCL erfahrene dermatologische Fachärzte und Wissenschaftler (gleichzeitig die Autoren dieser Arbeit) aus Deutschland, Österreich und der Schweiz (DACH-Region) zu ihrem Vorgehen bei der Behandlung von MF Patienten mit Chlormethin-Gel befragt. Themen der Umfrage waren Indikation, Anwendungsfrequenz, Beurteilung des Therapieerfolgs, Begleittherapie, Nebenwirkungen, Kombinationstherapie in späteren Stadien, Erhaltungstherapie und Adhärenz.

Die Ergebnisse der Befragung wurden strukturiert aufbereitet und in einem virtuellen Expertenmeeting im März 2021 mit allen Befragten diskutiert, um Statements und Empfehlungen zu konsentieren. Die Diskussionsergebnisse wurden im Anschluss an die Sitzung zusammengefasst und bilden die Grundlage dieser Veröffentlichung.

## Ergebnisse

### Indikation

Chlormethin-Gel kann entsprechend der EMA-Zulassung in allen Stadien der MF zur Therapie eingesetzt werden [8]. Als Monotherapie kommt Chlormethin-Gel insbesondere in frühen Stadien und bei lokalisiertem Hautbefall zum Einsatz (Stadien IIA; Evidenzlevel II) [11, 17]. Bei fortgeschrittenem Hautbefall (Stadien IIB und III) und systemischer Progression mit Lymphknoten-, Blut- oder Organbeteiligung ist die topische Therapie mit Chlormethin-Gel im Rahmen einer Kombinationstherapie geeignet (siehe Abschnitt Kombinationstherapie in späteren Stadien).

Es wurden eine Reihe von Situationen definiert, bei denen die Anwendung von Chlormethin-Gel als besonders geeignet gelten kann, und solche, bei denen der Einsatz zurückhaltend erfolgen sollte (Tabelle 1).

**Tabelle 1** Einsatz von Chlormethin-Gel.

Gut geeignet	Einsatz nur zurückhaltend
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ generell bei MF im Patch- und Plaque-Stadium</li> <li>▶ für einzelne therapieresistente Herde bei ansonsten gutem Ansprechen, beispielsweise auf eine UV-Phototherapie</li> <li>▶ bei starkem MF-bedingtem Juckreiz</li> <li>▶ bei Unwirksamkeit topischer Steroide</li> <li>▶ bei Steroidphobie,</li> <li>▶ bei Steroidnebenwirkungen (Atrophie, Teleangiektasien)</li> <li>▶ wenn eine UV-Phototherapie aus logistischen Gründen nicht möglich ist</li> <li>▶ bei immobilen Patienten</li> <li>▶ in fortgeschrittenen MF-Krankheitsstadien bei Hautrezidiv nach Systemtherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ in sensiblen Bereichen wie der Augen- und Mundregion (zur Vermeidung von Augen- und Schleimhautkontakt) oder in Intertriginen (höheres Risiko für Kontaktdermatitis)</li> <li>▶ bei krankheits- oder therapieassoziierten Erosionen und Ulzerationen</li> <li>▶ bei großflächigem/generalisiertem Hautbefall (Erythrodermie)</li> <li>▶ wenn Bedenken hinsichtlich der sachgerechten Durchführung der Therapie bestehen (beispielsweise bei Demenz und nicht gesicherter Anwendung durch eine Pflegeperson)</li> </ul>

Absolute Kontraindikationen für die Therapie mit Chlormethin-Gel gibt es nicht. Gemäß Fachinformation wird die Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, und in der Schwangerschaft wegen sehr begrenzter Erfahrungen mit der Anwendung von Chlormethin bei Schwangeren nicht empfohlen. Bei stillenden Müttern soll für die Entscheidung, ob das Stillen oder die Behandlung mit Chlormethin-Gel zu unterbrechen ist, sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden [8]. Die Autoren raten grundsätzlich von einem Einsatz bei Schwangeren und Stillenden ab.

### Anwendung

Die Behandlung mit Chlormethin-Gel ist im Vergleich zu anderen MF-Therapien wenig aufwändig, sie kann – auch zusammen mit Begleittherapien (siehe Abschnitt Begleittherapien) – vom Patienten selbst zu Hause durchgeführt werden.

Diese Heimtherapie erspart unter anderem Anreisezeit zu Therapieeinrichtungen und kann so auch zu einer besseren Adhärenz zur MF-Therapie beitragen [18]. Die Anwendungshinweise gemäß Fachinformation sind zu beachten [8]. Insbesondere muss ein Augen- und Schleimhautkontakt vermieden werden. Daher sollte der Patient durch den verordnenden Arzt in der korrekten Anwendung unterwiesen werden, gegebenenfalls unterstützt durch entsprechendes Patientenformationsmaterial des Herstellers.

### Anwendungsfrequenz

Gemäß Zulassung sollte Chlormethin-Gel einmal täglich dünn auf die betroffenen Hautpartien aufgetragen werden [8]. Bei Hautgeschwüren, Blasenbildung oder mittelschwerer oder schwerer Dermatitis soll die Behandlung gemäß Fachinformation pausiert oder abgebrochen werden. Nach einer Besserung kann die Behandlung mit Chlormethin-Gel mit einer reduzierten Häufigkeit von einmal alle drei Tage wiederaufgenommen werden. Wird die Behandlung nach Wiederaufnahme mindestens eine Woche lang vertragen, kann die Häufigkeit der Anwendung nach Fachinformation für mindestens eine Woche auf einmal alle zwei Tage und dann auf einmal täglich gesteigert werden [8].

Nach Erfahrung der Konsensusgruppe wird die von Beginn an einmal tägliche Anwendung von Chlormethin-Gel von vielen Patienten nicht gut toleriert. In der Praxis werden daher auch andere Therapieintervalle gewählt, um die initiale Verträglichkeit der Therapie zu erhöhen und schrittweise die individuell am besten zu vertragende Dosis zu erreichen [19]. Eine Möglichkeit ist, mit einer Intervalltherapie zu beginnen, bei der zwischen den Therapietagen mit Chlormethin-Gel ein oder mehrere Tage mit Therapiepause liegen, gegebenenfalls mit einer anderen begleitenden Therapie an den Chlormethin-Gel-freien Tagen (siehe Abschnitt Begleittherapie). Ziel bei dieser Intervalltherapie ist das möglichst rasche Erreichen einer maximal verträglichen Dosierung von Chlormethin-Gel (1 x täglich). Bei guter Verträglichkeit sollte daher die Anwendungsfrequenz symptomadaptiert auf eine einmal tägliche Gabe gesteigert werden.

Der Beginn der Behandlung an jedem zweiten Tag kann die Tolerabilität der Therapie mit Chlormethin-Gel verbessern. Gute Erfahrungen werden berichtet für einen Therapiestart des Chlormethin-Gels im täglichen Wechsel mit topischem Kortikosteroid (TCS) (siehe Abschnitt Begleittherapien und Kombinationstherapie).

Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit dieser Art der Intervalltherapie gibt es bislang für eine Kombination von zweimal wöchentlich wie auch dreimal wöchentlich Chlormethin-Gel plus TCS bei Patienten mit MF im frühen Krankheitsstadium [20, 21].

### Beurteilung des Therapieerfolgs

In Studien verwendete Skalen zur Erfassung der Krankheits- und Symptomschwere wie CAILS-Score, mSWAT (*modified Severity-Weighted Assessment Tool*) oder BSA (*Body Surface Area*) und gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels *Patient-reported outcomes* (PROs; beispielsweise DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) können auch im klinischen Alltag wertvoll für die Beurteilung des Therapieansprechens sein. In der Routine dienen jedoch vorrangig das klinische Bild und die Patientenzufriedenheit zur Beurteilung des Ansprechens auf Chlormethin-Gel. Besonders empfohlen wird die Fotodokumentation der Hautläsionen im Verlauf (Abbildung 1): Sie ist hilfreich zur Beurteilung des Ansprechens, aber auch zur Therapiemotivation der Patienten geeignet.

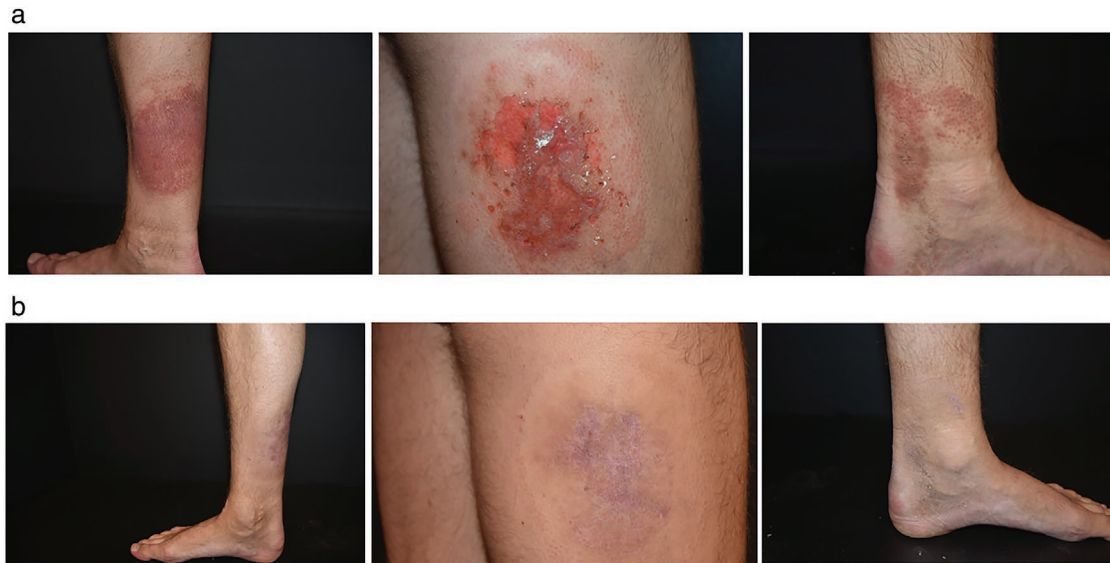
Evidenzbasierte Empfehlungen zur Dauer der Monitoring-Intervalle gibt es nicht. In der Routine der Autoren wird häufig zwei bis vier Wochen nach Therapiebeginn mit Chlormethin-Gel die erste Kontrolluntersuchung durchgeführt, später erfolgen Kontrollen meist alle drei Monate. Wesentlich ist die Erreichbarkeit des behandelnden Arztes/des Zentrums bei Auftreten von Komplikationen oder Rückfragen. Teledermatologie gibt die Möglichkeit, bei großen Distanzen oder auch Situationen wie der COVID-19-Pandemie einen regelmäßigen Kontakt zwischen Behandler und Patient zu gewährleisten.

Das Ansprechen auf Chlormethin-Gel tritt individuell unterschiedlich schnell auf. In Studien wurde bereits nach einem Monat ein Ansprechen beobachtet. Die Ansprechrate war im 10. Anwendungsmonat am höchsten, aber späteres Ansprechen wurde auch beobachtet [22]. Daher sollte die Therapie mit Chlormethin-Gel nicht zu früh wegen fehlenden Ansprechens abgebrochen werden.

### Begleittherapie

In der Zulassungsstudie 201 mit Chlormethin-Gel waren begleitend nur topische Emollienzen und systemische Antihistaminika zur Behandlung von Hautirritationen und Juckreiz erlaubt [11]. Im klinischen Alltag werden als begleitende Therapie zur Verbesserung der Verträglichkeit und der Wirksamkeit von Chlormethin-Gel neben Emollienzen/pflegenden Externa vor allem TCS eingesetzt, vorausgesetzt es sprechen nicht Steroid-Nebenwirkungen oder eine Steroid-Phobie dagegen. Eine alternierende Gabe von Chlormethin-Gel und TCS oder Emollienzen ist zu bevorzugen (Abbildung 1). Als TCS sollten nicht-atrophogene Präparate eingesetzt werden (beispielsweise Mometason- oder Methylprednisolonaceponat-haltige Externa). Positive Einzelerfahrungen gibt es auch für den Einsatz von topischen Antiseptika/Antiinfektiva wie etwa Octenidin/





**Abbildung 1** Patient mit follikulotroper MF, Stadium IB. Unter Therapie mit Chlormethin-Gel im täglichen Wechsel mit einer Mometason-haltigen Creme: Rechter und linker Unterschenkel sowie rechter Oberschenkel mit erythematöser Plaques und betonten follikulär gebunden Papeln sowie einer leichten irritativen Dermatitis (a). Vier Wochen nach Abschluss einer Therapie mit Chlormethin-Gel: nahezu komplette Remission des behandelten Areals sowie Abheilung der Dermatitis (b).

Phenoxyethanol als supportive Maßnahme begleitend zur Therapie mit Chlormethin-Gel. Eine generelle Empfehlung für diese Kombinationen kann jedoch nicht ausgesprochen werden.

### Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Chlormethin-Gel wird insgesamt als günstig bewertet. Bei topischer Therapie wurde keine systemische Absorption beobachtet [11, 12], daher sind systemische Nebenwirkungen nicht zu erwarten. Zudem sind bislang keine relevanten Risiken hinsichtlich einer Karzinogenese bekannt [15]. Gesamt- und Krankheits-spezifische Mortalität werden durch eine topische Chlormethin-Therapie nicht negativ beeinflusst [16]. Im Gegenteil, Kim et al. konnten ein reduziertes Risiko eines Krankheitsprogresses der MF unter Chlormethin-Gel in einer Langzeit-Beobachtung über 30 Jahre zeigen [23].

Häufig treten lokale Nebenwirkungen wie Pruritus, Dermatitis mit Blasenbildung, Hautulzerationen und Hyperpigmentierungen auf sowie seltener auch Hautinfektionen. Diese Nebenwirkungen und das daraus resultierende Therapiemanagement müssen vor Therapiebeginn besprochen werden.

Unterstützende Maßnahmen (siehe Abschnitt Begleittherapie) und eine Anpassung der Anwendungshäufigkeit sind wichtige Maßnahmen zur Verbesserung der Hautverträglichkeit. Die aktuelle Fachinformation sieht bei Auftreten ausgeprägter dermatologischer Nebenwirkungen ein Absetzen oder Pausieren der Therapie vor. Nach Abklingen der

Nebenwirkungen sollte eine Wiederaufnahme der Therapie alle drei Tage erfolgen und bei guter Verträglichkeit die Rückkehr zur täglichen Gabe von Chlormethin-Gel [8, 24].

Gute Erfahrungen existieren auch mit einem einschleichenden Therapiestart (Beginn der Anwendung jeden zweiten Tag), um Nebenwirkungen an der Haut von vorneherein zu vermeiden und die Dosis nach individueller Verträglichkeit symptomorientiert bis zu einer täglichen Anwendung zu steigern. Alternativ kann die Anwendungsfrequenz bereits früh, beim ersten Auftreten von belastenden Hautnebenwirkungen, von der täglichen auf eine Anwendung alle zwei Tage reduziert werden. Gute Erfahrungen bestehen mit der bereits beschriebenen Intervalltherapie mit TCS an therapiefreien Tagen (siehe Abschnitt Begleittherapie und Abbildung 1). Emollienzen unterstützen die Hautverträglichkeit der Therapie (siehe Abschnitt Begleittherapie).

Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass sie bei allen Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Chlormethin-Gel-Therapie umgehend den behandelnden Arzt informieren sollten. Ziel ist es, durch geeignete Maßnahmen einen unnötigen Therapieabbruch zu verhindern.

### Therapieabbruch

Bei einem fehlenden Ansprechen auf die Therapie mit Chlormethin-Gel sollte ein Therapieende erwogen werden. Dies kann annäherungsweise nach drei Monaten Therapie erfolgen (zum individuell unterschiedlich schnellen Ansprechen vergleiche

Abschnitt Beurteilung des Therapieansprechens). Bei schweren und/oder wiederholt aufgetretenen Hautnebenwirkungen wie Blasenbildung und Ulzeration – auch bei reduzierter Anwendungsfrequenz oder begleitenden Maßnahmen/supportive Therapie – muss Chlormethin-Gel abgebrochen werden. Ein erneuter Therapiebeginn mit verringerter Anwendungsfrequenz kann erwogen werden, um die Tolerabilität zu überprüfen. Kommt es nicht zu erneuten schweren Hautreaktionen, kann die Therapie in einem individuellen befundadaptierten Schema fortgesetzt werden. Einzelne Patienten können auf diese Weise auch wieder die einmal tägliche Therapiefrequenz erreichen [25].

Ein Fortschreiten der Erkrankung ist kein absolutes Abbruchkriterium, solange Wirksamkeit und Verträglichkeit an der Haut gegeben sind. Die Beendigung der Therapie ist aber geboten, wenn bei Fortschreiten der Erkrankung eine andere Therapieoption ohne Kombinationsmöglichkeit mit Chlormethin-Gel gewählt wird, beispielsweise eine Ganzhautbestrahlung. Subjektive Unzufriedenheit des Patienten im Zusammenhang mit seiner Krankheitslast, beispielsweise durch die Hautreizung oder Schmerzen, kann ebenfalls ein Grund für einen Therapieabbruch sein.

### Therapieende

Nach Erreichen einer klinisch kompletten Erscheinungsfreiheit der Haut sollte die Therapie mit Chlormethin-Gel beendet werden. Diskutiert wird eine einmonatige Konsolidierungstherapie nach Komplettremission einer MF unter einer Chlormethin-Gel-Therapie [18]. Treten nach dem Absetzen erneut Hautläsionen auf, kann unter Re-Evaluation weiterer Therapieoptionen die Therapie mit Chlormethin-Gel wieder begonnen werden [18].

### Kombinationstherapie in späteren Stadien

Eine Kombination der topischen Chemotherapie mit Chlormethin-Gel mit anderen, insbesondere auch systemischen Therapien zur Behandlung der MF erscheint plausibel: Chlormethin-Gel wird nicht systemisch resorbiert [12]. Daher sind systemische Wechselwirkungen mit anderen Therapien unwahrscheinlich. Die Datenlage zur Kombinationstherapie mit Chlormethin-Gel ist aber schwach. Insbesondere für die Kombinationstherapie in späteren Stadien der MF fehlt eine belastbare Evidenz. Nach einer US-amerikanischen Beobachtungsstudie PROVe (*A PROspective, Observational, US-based Study Assessing Outcomes, Adverse Events, Treatment Patterns, and Quality of Life in Patients Diagnosed With Mycosis Fungoides Cutaneous T-cell Lymphoma and Treated With Valchlor®*, ClinicalTrials.gov identifier: NCT02296164) wird Chlormethin-Gel in der klinischen Routine dennoch häufig mit anderen, hauptsächlich lokalen Therapien kombiniert. 48 % der Patienten mit MF erhielten

mit Chlormethin-Gel gleichzeitig andere Behandlungen: 24 % TCS, 12 % Phototherapie, 10 % systemische Retinoide [26]. Auch in einer rezenten retrospektiven Analyse wurde über die Kombination von Phototherapie und Chlormethin-Gel in einzelnen Fällen berichtet [27, 28].

Aufgrund fehlender Evidenz ist die Kombination von Chlormethin-Gel mit anderen Behandlungsoptionen bei späteren MF-Stadien eine individuelle Therapieentscheidung. Neben der auch bei frühen Stadien eingesetzten Kombination mit TCS (siehe Abschnitt Begleittherapie) bestehen in Einzelfällen gute Erfahrungen mit einer Kombination von Chlormethin-Gel mit Retinoiden, Interferon $\alpha$ 2b, niedrig dosiertem Methotrexat oder der extrakorporalen Photopherese. Bei einer Kombination von Lichttherapie oder Strahlentherapie mit Chlormethin-Gel ist aufgrund einer möglichen additiven Toxizität Vorsicht geboten.

### Erhaltungstherapie

Fast alle Patienten mit MF entwickeln nach Erreichen einer Remission im Verlauf ihrer Erkrankung ein Rezidiv oder einen Progress – ob unter einer laufenden Therapie oder nach deren Absetzen. Eine Erhaltungstherapie nach Erreichen einer Remission soll das Ansprechen erhalten und Rezidiv und Progress möglichst verhindern. Dazu muss sie langfristig wirksam und sicher sein und die Lebensqualität der Patienten möglichst wenig beeinflussen [4].

Aufgrund der Charakteristika von Chlormethin-Gel erscheint dieses Präparat grundsätzlich für eine Erhaltungstherapie geeignet zu sein. Bei Anwendung von Chlormethin-Gel bis zu zwölf Monaten kam es nicht zu einem Wirkverlust oder einer Langzeittoxizität [11]. Zudem können Patienten die Therapie zu Hause durchführen.

Es gibt wenig Evidenz aus klinischen Studien für den Einsatz von Chlormethin-Gel als Erhaltungstherapie. Begrenzte Erfahrungen existieren

- ▶ mit einer Erhaltungstherapie nach Chlormethin-Gel-induzierter Remission bei MF im Stadium IA-IB [29],
- ▶ mit der Behandlung residueller Hautläsionen mit Chlormethin-Gel bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien nach Reduktion der Tumorlast mit systemischen Therapien [30] und
- ▶ mit einer Erhaltungstherapie nach Abschluss einer Ganzhautbestrahlung [30].
- ▶ Für die Erhaltungstherapie kann nach Meinung der Autoren eine Behandlungshäufigkeit von ein bis zwei Mal pro Woche für residuale/ansprechende Läsionen erwogen werden. Aus den USA werden auch von bis zu vier Anwendungen von Chlormethin-Gel pro Woche als Erhaltungstherapie berichtet [19]. Die Erhaltungstherapie sollte läsional symptomorientiert erfolgen und

**Tabelle 2** Wichtige Aspekte zur Aufklärung von Patienten mit MF vor Therapiebeginn mit Chlormethin-Gel.

Die Therapie mit Chlormethin-Gel ist gut wirksam. Das Evidenzniveau für die Wirksamkeit dieser Therapie ist hoch [4].

Die Therapie ist in allen Stadien anwendbar und zugelassen [8].

Chlormethin-Gel wirkt als topische Chemotherapie an den Stellen der Haut, die behandelt werden.

Es handelt sich um eine schon lange etablierte lokale Chemotherapie in einer neuen, besser anzuwendenden Gelformulierung.

Die Anwendungshäufigkeit der Therapie kann dem individuellen Beschwerdebild und der Verträglichkeit nach angepasst werden und die Therapie kann gegebenenfalls mit TCS abgewechselt werden [20, 21, 26].

Die Behandlung dauert länger: Die Wirkung setzt häufig erst nach Wochen ein, die Therapie wird meist über viele Monate durchgeführt. Ein Ansprechen ist auch nach längerer Zeit noch möglich [22].

Die Therapie kann zu Hause durchgeführt werden. Dazu müssen die Hinweise der Fachinformation über den sachgemäßen Umgang mit dem Produkt und der richtigen Anwendung beachtet werden [8]. Augen- und Schleimhautkontakt sind unbedingt zu vermeiden.

Die Therapie ist sicher: Sie geht nicht mit schweren Nebenwirkungen einher und systemische Nebenwirkungen sind unwahrscheinlich. Es gibt bislang keine Hinweise auf eine erhöhte Langzeittoxizität oder das vermehrte Auftreten sekundärer kutaner Malignome [4].

Nebenwirkungen an der Haut sind häufig [8]. Es ist wichtig, bei Auftreten solcher Nebenwirkungen den Arzt zu informieren, um darauf reagieren zu können.

Eine erneute Therapie ist beispielsweise bei Rezidiven sinnvoll und möglich [18].

kann Hautpflegetmaßnahmen, Therapiepausen und TCS-Gabe mit einbeziehen.

### Aufklärung des Patienten

Die adäquate und patientengerechte Aufklärung über die Therapie mit Chlormethin-Gel ist die wesentliche Voraussetzung, Patienten zur Therapiedurchführung zu motivieren. Dies kann auch wesentlich dazu beitragen, einen Therapieabbruch zu vermeiden, bevor die Wirkung von Chlormethin-Gel einsetzt (beispielsweise bei verzögertem Ansprechen). Die Aufklärung sollte Wirksamkeit, Sicherheit, Anwendungshinweise und wichtige Aspekte zum Nebenwirkungsmanagement umfassen (Tabelle 2).

### Adhärenz

Die Therapieadhärenz ist primär abhängig vom Erfolg der Therapie mit Chlormethin-Gel. Sie wird unterstützt von einer empathischen Arzt-Patienten-Beziehung. Wichtig für die Adhärenz sind auch die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen und die Möglichkeit des raschen Kontakts mit dem betreuenden Arzt bei neu auftretenden auffälligen Symptomen oder Nebenwirkungen. Motivierend wirken kann die regelmäßige Demonstration des Therapieansprechens anhand einer longitudinalen Fotodokumentation der Hautläsionen des Patienten (Abbildung 2).

### Fazit

Chlormethin-Gel ist eine gut wirksame, evidenzbasierte Therapieoption für Patienten mit MF. Sie ist in der EU für alle MF-Stadien zugelassen. Wichtig ist ein individuelles, symptomorientiertes Therapiemanagement. Systemische Nebenwirkungen sind wegen der fehlenden systemischen Verfügbarkeit unwahrscheinlich. Dermatitis als hauptsächliche kutane Nebenwirkung ist dagegen häufig, kann aber durch eine Anpassung des Therapieregimes, Therapiepausen und nebenwirkungsspezifische und unterstützende Maßnahmen häufig gut beherrscht werden. Ein einschleichender Therapiebeginn mit einer Chlormethin-Gabe an jedem zweiten Tag kann die Tolerabilität am Beginn der Therapie wesentlich verbessern, insbesondere wenn die Therapie alternierend mit TCS erfolgt. Einschränkend muss festgestellt werden, dass die Hinweise zum Therapiemanagement auf Erfahrungen der Autoren, Fallserien und wenigen klinischen Studien beruhen, sodass die Evidenzbasis für diese praktisch relevanten Empfehlungen begrenzt ist.

### Finanzierung

Veranstalter des virtuellen Expertenmeetings am 10. März 2021 war die Recordati Rare Diseases Germany GmbH. Die Manuskripterstellung wurde unterstützt durch Friederike Klein, München. Die Autoren und Frau Klein erhielten für ihre Mitarbeit ein Honorar von Recordati.



## Danksagung

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

### Interessenkonflikt

CA: Sprecher/Berater: Helsinn, Takeda, Kiowa Kirin, Stemline, Recordati, Sanofi; NB: Sprecher/Berater: Kiowa Kirin, Takeda, Recordati, Novartis; ED: Keine. EG: Zuschüsse/Sprecher/Berater: Helsinn, Takeda, Kiowa Kirin, Mallinckrodt, Novartis; CJ: PI/Sprecher/Berater: Takeda, Recordati, Kyowa-Kirin, AbbVie, Ammirall, Amgen, Eli Lilly, Janssen, LEO Pharma, Sandoz, UCB, 4SC; CDK: Zuschüsse/Sprecher/Berater: Kyowa Kirin, Stemline, Takeda, Actelion, Recordati Rare Diseases, 4SC AG, Novartis, Sciderm; J.P.N.: Zuschüsse/Sprecher/Berater: TEVA und Novartis, Ammirall, Biogen, Novartis, Kyowa Kirin, Innate Pharma, UCB Pharma, Takeda. MS: Zuschüsse/Berater: Bristol-Myers Squibb, Novartis, MSD, Roche, Pierre Fabre, Kyowa Kirin, Immunocore und Sanofi-Genzyme, Novartis, Pierre Fabre, Sun Pharma MS; MW: Sprecher/Berater: Takeda, Kyowa, Recordati Rare Diseases, Stemline; FT: Sprecher/Berater: Takeda, Recordati, Kyowa-Kirin.

### Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Chalid Assaf  
Klinik für Dermatologie und Venerologie  
HELIOS Klinikum Krefeld  
  
Lutherplatz 40  
47805 Krefeld  
  
E-Mail: chalid.assaf@helios-kliniken.de

### Literatur

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105: 3768–85.
- Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1295–9.
- Dobos G, de Masson A, Ram-Wolff C et al. Epidemiological changes in cutaneous lymphomas: an analysis of 8593 patients from the French Cutaneous Lymphoma Registry. *Br J Dermatol* 2021; 184: 1059–67.
- Trautinger F, Eder J, Assaf C et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer* 2017; 77: 57–74.
- Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med* 2004; 350: 1978–88.
- Mitteldorf C, Stadler R, Sander CA, Kempf W. Folliculotropic mycosis fungoides. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 543–57.
- Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guideline Cutaneous Lymphomas (ICD10 C82-C86), Update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022, in press
- Recordati Rare Diseases Germany GmbH. Fachinformation: Ledaga 160 Mikrogramm/g Gel. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ledaga-160-Mikrogramm-g-Gel\\_1191095/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Ledaga-160-Mikrogramm-g-Gel_1191095/fachinformation); Zugriff 27.Februar 2022
- Povirk LF, Shuker DE. DNA damage and mutagenesis induced by nitrogen mustards. *Mutat Res* 1994; 318: 205–26.
- Denis D, Beneton N, Laribi K, Maillard H. Management of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma (MF-CTCL): focus on chlormethine gel. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 2241–51.
- Lessin SR, Duvic M, Guitart J et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 25–32.
- Querfeld C, Geskin LJ, Kim EJ et al. Lack of systemic absorption of topical mechlorethamine gel in patients with mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 2021; 141: 1601–4.e2.
- Scheu A, Schnabl SM, Steiner DP et al. Importance of diagnostics and risk of secondary malignancies in primary cutaneous lymphomas. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 373–81.
- Querfeld C, Scarisbrick JJ, Assaf C et al. Post hoc analysis of a randomized, controlled, phase 2 study to assess response rates with chlormethine/mechlorethamine gel in patients with stage Ia–IIa mycosis fungoides. *Dermatology* 2021; 1–11.
- Lindahl LM, Fenger-Grøn M, Iversen L. Secondary cancers, comorbidities and mortality associated with nitrogen mustard therapy in patients with mycosis fungoides: a 30-year population-based cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 170: 699–704.
- Lovgren ML, Scarisbrick JJ. Update on skin directed therapies in mycosis fungoides. *Chin Clin Oncol* 2019; 8: 7.
- OCEBM Levels of Evidence Working Group. “The Oxford 2011 levels of evidence.” Available from: <http://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>, [last accessed June 24, 2021].
- Chase AB, Markel K, Tawa MC. Optimizing care and compliance for the treatment of mycosis fungoides cutaneous t-cell lymphoma with mechlorethamine gel. *Clin J Oncol Nurs* 2015; 19: E131–9.
- Duffy R, Jennings T, Sahu J. Mechlorethamine gel usage in patients with mycosis fungoides in a lymphoma clinic. *Indian J Dermatol* 2020; 65: 237–9.
- de Quatrebarbes J, Estève E, Bagot M et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1117–20.
- Mathieu S, Ram-Wolff C, Baylot-Barry M et al. L'expérience française de l'usage du gel de chlorméthine pour le traitement du mycosis fongoïde: une série rétrospective de 107 cas du GFELC [The French experience of the use of chlormethine gel for the treatment of mycosis fungoides: a retrospective series of 107 cases of GFELC]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2016; 143: S155.
- Geskin LJ, Kim EJ, Angello JT et al. Evaluating the treatment patterns of chlormethine/mechlorethamine gel in patients with stage I–IIa mycosis fungoides: by-time reanalysis of a randomized controlled phase 2 study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021; 21: 119–24.
- Kim YH, Jensen RA, Watanabe GL et al. Clinical stage IA (limited patch and plaque) mycosis fungoides. A long-term outcome analysis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1309–13.

- 24 Wehkamp U, Jost M, Gosmann J et al. Management of chlormethine gel treatment in mycosis fungoides patients in two German skin lymphoma centers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021; 19: 1057–9.
- 25 Gilmore ES, Alexander-Savino CV, Chung CG et al. Evaluation and management of patients with early-stage mycosis fungoides who interrupt or discontinue topical mechlorethamine gel because of dermatitis. *JAAD Case Rep* 2020; 6: 878–81.
- 26 Kim EJ, Geskin L, Guitart J et al. Real-world experience with mechlorethamine gel in patients with mycosis fungoides-cutaneous lymphoma: Preliminary findings from a prospective observational study *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 928–30.
- 27 Prag Naveh H, Amitay-Laish I, Zidan O et al. Real-life experience with chlormethine gel for early-stage mycosis fungoides with emphasis on types and management of cutaneous side-effects. *J Dermatolog Treat* 2021: 1–7.
- 28 Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 993–1001.
- 29 Lampadaki K, Koumourtzis M, Karagianni F et al. Chlormethine gel in combination with other therapies in the treatment of patients with mycosis fungoides cutaneous t cell lymphoma: three case reports. *Adv Ther* 2021; 38: 3455–64.
- 30 Jennings T, Duffy R, Gochoko A et al. Valchlor maintenance therapy for patients with mycosis fungoides who received low dose total skin electron beam treatment. *Chin Clin Oncol* 2019; 8: 13.