

Diplomarbeit

Die Rolle von chromosomal integriertem Humanem Herpesvirus Typ 6 (ciHHV-6) beim Drug Reaction with Eosinophilea and Systemic Symptoms- Syndrom (DRESS)

eingereicht von

Christoph Zurl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde &
Univ. Klinik für Dermatologie und Venerologie**

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Volker Strenger

Dr.in med.univ. Bettina Kranzelbinder

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.02.2018

Christoph Zurl eh

Für Leonie

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Volker Strenger, der mich frühzeitig für die Infektiologie begeistern konnte und mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Aufgrund der großen Herausforderung in deinem Leben, die zeitlich mit der Entstehung dieser Arbeit zusammenfiel, freue ich mich außerordentlich für dich und deine Familie, dass diese Zeit überwunden ist und danke dir, dass diese Arbeit einen erfolgreichen Abschluss fand.

Ebenso möchte ich meiner Zweitbetreuer Bettina Kranzelbinder danken, welche trotz beruflicher Umstrukturierung sich bereiterklärte diese Diplomarbeit zu betreuen. Danke für deine Unterstützung und die für mich aufgebrauchte Zeit.

Meinen Eltern Brigitte und Paul danke ich für die Unterstützung, die ich von ihnen zeitlebens erhielt und auch heute noch erleben darf. Ohne euch wäre mir so mancher Traum verwehrt geblieben.

Der größte Dank gilt meinen wichtigsten Personen im Leben, Carola und Leonie.

Danke Leonie, dass du bist wie du bist und die Welt jeden Tag schöner machst. Auch wenn du mich gelegentlich von der Arbeit abhieltst, so war jede Minute eine gewonnene Minute. Danke Carola von ganzen Herzen für die vielen Momente der Unterstützung, welche mich schon durchs Studium trugen und ich von dir Tag für Tag erfahre.

Jeder Moment mit euch ist eine Bereicherung.

Zusammenfassung

Das Humane Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) zählt zu den Betaherpesviren und weist eine weltweite Seroprävalenz von über 95% auf. HHV-6 ist ein Überbegriff für die beiden taxonomisch voneinander getrennten Arten HHV-6A und HHV-6B.

Eine Infektion mit dem Humanem Herpesvirus Typ 6 tritt meist im Alter zwischen sechs Monaten und drei Jahren auf und kann zum *Exanthema subitum* (Drei-Tage Fieber) führen. Nach einer Primärinfektion persistiert HHV-6 wie auch andere Herpesviren lebenslang im Wirt („latente Infektion“) und kann bei geschwächter Immunlage oder durch die Verabreichung bestimmter Medikamente reaktivieren.

Bei 0,2 - 5% der Bevölkerung liegt eine vererbte chromosomale Integration des HHV6 Genoms in das menschliche Genom vor (ciHHV-6). Dies führt zum Vorhandensein von HHV-6-DNA in allen kernhaltigen Zellen und wird gemäß den Mendel'schen Gesetzen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an Nachkommen vererbt. Die Auswirkungen von ciHHV-6 sind bisher unbekannt.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ist eine seltene, jedoch potentiell lebensbedrohliche Arzneimittelnebenwirkung mit Beteiligung der Haut und der inneren Organe. Eine Reihe DRESS-auslösender Medikamente ist auch fähig HHV-6 zu reaktivieren. Ein Zusammenhang zwischen der Reaktivierung von HHV-6 und der Entstehung von DRESS wird vor allem in Asien diskutiert.

Ein Fallbericht von ciHHV-6 bei einem japanischen DRESS Patienten und die Fähigkeit von HHV-6-reaktivierenden Medikamenten ein DRESS-Syndrom auszulösen, veranlassten uns eine mögliche Assoziation dieser beiden Phänomene zu untersuchen.

Anhand elektronischer Krankenakten wurden alle DRESS-PatientInnen des LKH-Univ. Klinikum Graz im Zeitraum von 2005 - 2014 identifiziert. Haarwurzelpollen von Personen, die der Teilnahme an der Studie zustimmten, wurden mittels quantitativer PCR auf das Vorhandensein von HHV-6-DNA und somit auf das Vorliegen von ciHHV-6 getestet. Eine Beta-2-Mikroglobulin-DNA-PCR wurde dabei als Genomkontrolle verwendet.

Von 23 identifizierten ehemaligen DRESS-PatientInnen stimmten elf Personen (5 Frauen, 6 Männer, Alter bei DRESS 10,4-75,1; Median 45,0 Jahre) der Teilnahme an der Studie zu und wurden auf das Vorliegen von ciHHV-6 untersucht. Ein Patient hatte während des

stationären Aufenthalts zur Behandlung des DRESS-Syndroms eine HHV-6 Infektion gezeigt. Bei keiner untersuchten Person konnte ciHHV-6 nachgewiesen werden.

Das Ergebnis aus unserem Kollektiv unterstützt die Hypothese eines möglichen Zusammenhanges zwischen ciHHV-6 und der Entstehung von DRESS nicht. Aufgrund der geringen Fallzahl sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Abstract

Human herpesvirus 6 (HHV-6) is one of the beta herpesviruses and has a worldwide seroprevalence of over 95%. HHV-6 is used as a collective term for the two taxonomically distinct species HHV-6A and HHV-6B.

An infection with the Human herpesvirus 6 occurs mostly at the age between six months and three years and can lead to the *exanthema subitum*. After primary infection, HHV-6 as well as other herpesviruses are able to persist in the host and can, in case of immunodeficiency or after administration of distinct drugs, reactivate.

An inherited chromosomal integration of the HHV-6 genome into the human genome is present in 0.2 - 5% of the population (ciHHV-6). This results in the presence of HHV-6 DNA in all nucleated cells and is inherited according to the Mendelian laws with a probability of 50% to the offspring. The effects of ciHHV-6 are unknown so far.

Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare but potentially life-threatening drug adverse effect with the involvement of the skin and internal organs. A series of DRESS triggering drugs is also capable of reactivating HHV-6. A link between reactivation of HHV-6 and the emergence of DRESS is discussed especially in Asia.

A case report of ciHHV-6 in a Japanese DRESS patient and the ability of HHV-6-reactivating-drugs to trigger a DRESS syndrome caused us to investigate a possible association between these two phenomena.

On the basis of electronic hospital data all DRESS patients of the LKH-Univ. Klinikum Graz in the period from 2005 to 2014 were identified. Hair follicle samples from persons who agreed to participate in the study were tested for the presence of HHV-6 DNA by quantitative PCR and thus for the presence of ciHHV-6. Beta-2 microglobulin DNA PCR was used as a genome control.

Out of 23 identified former DRESS patients, eleven people (5 women, 6 men, age at DRESS 10.4-75.1; median 45.0 years) agreed to participate in the study and were examined for the presence of ciHHV-6. One patient had shown an HHV-6 infection during inpatient stay for DRESS treatment. ciHHV-6 could not be detected in any of the investigated subjects.

The result does not suggest a link between ciHHV-6 and the emergence of DRESS in our collective. Due to the small number of cases, however, further investigations are necessary.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Humane Herpesviren.....	1
1.1 Übersicht.....	1
1.2 Alpha-Herpesviren.....	1
1.3 Beta-Herpesviren	2
1.4 Gamma-Herpesviren.....	3
2 Humanes Herpesvirus Typ 6.....	4
2.1 Taxonomie	4
2.2 Geschichte.....	4
2.3 Morphologie.....	5
2.4 Genom.....	5
2.5 Virusbiologie	6
2.5.1 Zelleintritt	6
2.5.2 Genexpression	7
2.5.3 Replikation und Exocytose.....	8
2.5.4 Latenz	8
2.5.5 Artenspezifische Unterschiede zwischen HHV-6A und B.....	9
2.6 Epidemiologie	10
2.7 Übertragung	10
2.8 Klinische Auswirkungen.....	12
2.8.1 Primärinfektion (Exanthema subitum)	13
2.8.2 Assoziierte Erkrankungen.....	14

2.9	Diagnostik	17
2.9.1	Indirekte Testung	17
2.9.2	Direkte Testung	18
2.9.3	Aktive vs. Latente Infektion	18
2.10	HHV-6 spezifische antivirale Therapie	20
2.10.1	Allgemeines	20
2.10.2	Ganciclovir	20
2.10.3	Foscarnet.....	21
2.10.4	Cidofovir.....	21
2.10.5	Sonstige Substanzen	21
3	Chromosomal integriertes Humanes Herpesvirus Typ 6 (ciHHV-6).....	23
3.1	Einleitung.....	23
3.2	Epidemiologie	23
3.3	Übertragung	24
3.4	Nachweis und Vorkommen von ciHHV-6.....	25
3.4.1	Vollblut.....	25
3.4.2	Serum.....	26
3.4.3	Sonstige Methoden	27
3.4.4	Probenbündelung	27
3.5	Klinische Relevanz	29
3.6	Therapie	31
4	Drug-reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)	32
4.1	Einleitung.....	32
4.2	Epidemiologie	32
4.3	Pathogenese	32
4.3.1	Hepatischer Enzymmangel.....	33
4.3.2	Virusreaktivierung und Zusammenhang mit HHV-6	33
4.3.3	Genetische Prädisposition	36
4.4	Auslösende Medikamente	36
4.5	Klinik	37

4.6	Histologie.....	38
4.7	Diagnose	39
4.7.1	Testung	39
4.7.2	Diagnosekriterien.....	40
4.8	Therapie	42
5	Material und Methoden	43
5.1	Zielsetzung.....	43
5.2	PatientInnenauswahl	43
5.3	Ethikvotum.....	43
5.4	Kontaktaufnahme	43
5.5	Material	44
5.6	Testung.....	44
6	Ergebnisse	45
6.1	PatientInnenkollektiv	45
6.2	Auslösende Medikamente	47
6.3	Klinik	48
6.4	Virologische Diagnostik	49
6.4.1	HHV-6	49
6.4.2	EBV	50
6.4.3	CMV	50
6.4.4	VZV	50
6.5	Kardaun-Score	51
6.6	Testung auf ciHHV-6.....	51
7	Diskussion	52
8	Literaturverzeichnis.....	58
9	Anhang	65
9.1	Poster HHV-6 Kongress 2015 - Boston, USA.....	65

Glossar und Abkürzungen

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALL	Akute lymphatische Leukämie
CD	Cluster of Differentiation
ciHHV-6	chromosomal integriertes Humanes Herpesvirus-6
CMV	Cytomegalievirus
ddPCR	droplet digital PCR
dGTP	Desoxyguanosintriphosphat
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DR	direct repeats
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV	Epstein-Barr Virus
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
HBLV	Human B-lymphotropic virus
HCMV/CMV	(Humanes) Cytomegalievirus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPMPA	(S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation
HSV	Herpes-Simplex Virus
IE-, E-, L- Proteine	Immediate early-, Early-, Late Proteine
IFP-10	Interferon-induced Protein 10
IgG/M	Immunglobulin G/M
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kb	Kilobase
kg	Kilogramm
LKH	Landeskrankenhaus
LTT	Lymphozytentransformationstest
mg	Milligramm
mRNA	messenger RNA
MS	Multiple Sklerose
nm	Nanometer

Nr	Nummer
ORF	Open Reading Frame
Pat	Patient/Patientin
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PCR	Polymerase Chain Reaction
R 1-3	internal repeat arrays 1-3
RegiSCAR	European Registry of Severy Cutaneous Adverse Reactions
rt-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
SCAR	Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TEP	Totalendoprothese
TNF	Tumornekrosefaktor
U region	Unique region
Univ.-Klinikum	Universitäts-Klinikum
vs	versus
VZV	Varizella-Zoster Virus
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des HHV-6 Genoms.....	6
Abbildung 2 Probenbündelung.....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht über die humanen Herpesviren	1
Tabelle 2 Klinische Syndrome, welche regelmäßig oder hypothetisch mit einer HHV-6 Infektion assoziiert sind.....	13
Tabelle 3 Häufigkeit von HHV-6 bei DRESS.....	34
Tabelle 4 Gegenüberstellung von DRESS-auslösenden und HHV-6 reaktivierenden Medikamenten.	37
Tabelle 5 Kardaun-Score.....	41
Tabelle 6 Übersicht über die untersuchten PatientInnen.	46
Tabelle 7 Auslösende Medikamente.....	47
Tabelle 8 Klinisch betroffene Organe und Ausprägungen	49
Tabelle 9 Ergebnisse der Herpesviren-Diagnostik	50
Tabelle 10 Aufschlüsselung der bei den PatientInnen ermittelten Kardaun-Scores	51

1 Humane Herpesviren

1.1 Übersicht

Die humanen Herpesviren zählen derzeit neun Mitglieder, welche in Alpha-, Beta- und Gammaherpesvirinae eingeteilt werden (siehe *Tabelle 1*) (1). Ein Charakteristikum der Herpesviren besteht in der Fähigkeit nach der Primärinfektion lebenslang im Wirt zu verbleiben sowie zu reaktivieren (2).

Virus	Synonym	Gewebetropismus	Pathophysiologie	häufige Übertragungswege	Prävalenz (%)
<i>Alphaherpesviren</i>					
HHV-1	HSV-1	Nervenganglien	Herpes labialis/ genitalis, Latenz	enger Kontakt sexuell übertragbar	50 - 90
HHV-2	HSV-2	Nervenganglien	Herpes labialis/ genitalis, Latenz	enger Kontakt sexuell übertragbar	20 - 60
HHV-3	VZV	Nervenganglien	Varizellen, Herpes zoster	enger Kontakt aerogen	50 - 95
<i>Betaherpesviren</i>					
HHV-5	CMV	Leukozyten Epithelialzellen	multiple Organ- beteiligungen	Körperflüssigkeiten Organtransplantation	40 - 100
HHV-6A/B		T-Lymphozyten	Exanthema subitum	Speichel	60 - 100
HHV-7		T-Lymphozyten	Exanthema subitum	Speichel	40 - 100
<i>Gammaherpesviren</i>					
HHV-4	EBV	B-Lymphozyten	infektiöse Mononukleose	Speichel	80 - 100
HHV-8	KSHV	Lymphozyten	Kaposi-Sarkom	Speichel, Sexualkontakt	2 - 50

Tabelle 1 Übersicht über die humanen Herpesviren (3)

1.2 Alpha-Herpesviren

Zu den *alpha-Herpesviren* zählen neben den *Herpes-simplex Viren Typ 1* und *2* (HSV-1 und HSV-2), das *Varizella-Zoster Virus* (VZV). *Alpha-Herpesviren* sind neurotrop und verbleiben latent in infizierten Neuronen (1).

Die häufigste Manifestation im Kindesalter von HSV-1 ist eine *Gingivostomatitis*. Bei Erwachsenen stellt der *Herpes genitalis* die häufigste Manifestation dar, besonders durch HSV-2, wobei die Inzidenz von HSV-1 zunehmend ist (3, 4). Ebenso ist HSV im Falle einer Reaktivierung für Fieberblasen und vereinzelt für eine *Enzephalitis* verantwortlich (2). Zum

Auftreten eines *Ekzema herpeticatum* kann es bei PatientInnen mit *atopischer Dermatitis* kommen (3).

VZV ist der Erreger der Windpocken und im Fall einer Reaktivierung, welche besonders bei Immunsupprimierten und älteren Personen auftritt, des *Herpes Zoster* (4). Nach dem Auftreten eines *Herpes Zoster* kann eine *postherpetische Neuralgie* für Wochen bis Monate bestehen (5). VZV kann latent in sensorischen Ganglien verbleiben (5). Die Übertragung von VZV erfolgt durch Kontakt mit VZV - PatientInnen aerogen über Bläschen, welche infektiöse Viren beinhalten (5). VZV ist das einzige humane Herpesvirus, für welches eine Impfung existiert (2).

1.3 Beta-Herpesviren

Zu den *beta-Herpesviren* zählen das *Cytomegalievirus* (CMV), HHV-6A und B und HHV-7 (1). Diese weisen einen breiten Zelltropismus auf und die klinischen Auswirkungen sind noch nicht vollständig erforscht (2).

Eine Übertragung von CMV ist einerseits horizontal, wahrscheinlich durch Kontakt mit Speichel, Urin oder Genitalsekret, andererseits auch vertikal möglich. Ebenso kann auch eine Transmission bei Organ- oder Stammzelltransplantation vorkommen (6). In rund 10% der kongenitalen CMV-Infektionen kommt es bei der Geburt zu einer klinischen Ausprägung, welche mit einer Wachstumsverzögerung, *Mikrozephalie*, Hörschäden oder geistigen Behinderung einhergehen kann (6).

Eine Reaktivierung spielt klinisch besonders bei Immunsupprimierten eine wichtige Rolle mit der möglichen Entstehung einer *Retinitis*, *Pneumonie*, *Colitis* oder einer generalisierten Erkrankung mit Fieber und hämatologischen Veränderungen (4, 6).

HHV-6A und HHV-6B werden in den nachfolgenden Kapitel vertiefend beschrieben.

Die klinischen Auswirkungen einer HHV-7-Infektion sind nicht vollständig geklärt. HHV-7 ist für einen geringen Teil der *Exanthema subita* und *chronic fatigue syndrom*-Fälle verantwortlich, jedoch auch in Diskussion im Zusammenhang mit Fieberkrämpfen (4). Es ist unklar, ob die klinischen Ausprägungen von HHV-7 nicht durch die Fähigkeit HHV-6 zu reaktivieren begründet sind (7). Eine Erstinfektion tritt etwas später als mit HHV-6 auf, meist

im Alter zwischen 18 Monaten und 3 Jahren (4). Die Seroprävalenz bei Erwachsenen beträgt ungefähr 85% (7). Kürzlich ist erstmalig ein Fall mit chromosomal integriertem HHV-7 publiziert worden, sodass dieses Phänomen, welches nachfolgend ausführlich beschrieben wird, nicht nur auf HHV-6 beschränkt wäre (8).

1.4 Gamma-Herpesviren

Die *Gamma-Herpesviren Epstein-Barr Virus* (EBV) und HHV-8 sind lymphotrop und die einzigen bisher nachgewiesenen Herpesviren mit onkogenem Potential (2).

Eine Infektion mit EBV verursacht die infektiöse Mononukleose mit Fieber, *Pharyngitis*, *Lymphadenopathie* und *Hepatomegalie*, kann aber auch subklinisch verlaufen. Die Gabe von Penicillinpräparaten wie Ampicillin oder Amoxicillin kann bei einer EBV-Infektion zu einem Exanthem führen (9). In den Industrienationen konnte eine zweigipfelige Verteilung mit Erkrankungshäufungen bei Kindern unter 5 Jahren und Kindern über 10 Jahren beobachtet werden (4). Für die Übertragung ist enger Kontakt notwendig („kissing disease“) (9).

EBV ist ebenso mit einer Reihe verschiedener Erkrankungen wie dem *X-linked lymphoproliferativen Syndrom*, dem *Burkitt Lymphom* oder dem *Nasopharyngealen Karzinom* assoziiert (9).

HHV-8 ist auch unter dem Namen *Kaposi-Sarkom-Herpesvirus* bekannt und ist ursächlich verantwortlich für die Entstehung des Kaposi Sarkoms, des Lymphom seröser Körperhöhlen (*primary effusion lymphoma*) und des multizentrischen *Morbus Castleman* (4, 10). HHV-8 weist hohe geographische Unterschiede mit beispielsweise einer hohen Seroprävalenz in Afrika und einer niedrigen in den Vereinigten Staaten auf (4). Die Übertragung von HHV-8 in endemischen Gebieten erfolgt wahrscheinlich präpubertär über den Speichel. In nicht-endemischen Gebieten ist eine sexuelle Übertragung wahrscheinlicher, besonders unter *Men who have sex with men* (10).

2 Humanes Herpesvirus Typ 6

2.1 Taxonomie

Das Humane Herpesvirus Typ 6 ist ein DNA-Virus aus der Familie der Herpesviren und führt wie auch andere Herpesviren zu einer latenten Infektion. Die Bezeichnung HHV-6 wird häufig kollektiv für HHV-6A und HHV-6B verwendet, welche zwei nahverwandte, jedoch eigenständige Arten darstellen (11).

Taxonomisch ist die Einteilung von HHV-6A und HHV-6B wie folgt: (11)

- Ordnung *Herpesvirales*
- Familie *Herpesviridae*
- Unterfamilie *Betaherpesvirinae*
- Gattung *Roseolovirus*
- Art *Betaherpesvirinae*

2.2 Geschichte

HHV-6 wurde das erste Mal 1986 von Dharam Ablashi, Robert Gallo und Zaki Salahuddin im Laboratory of Tumor Cell Biology des US National Cancer Institute entdeckt. Dort konnte erstmals in fünf amerikanischen und einem jamaikanischen Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen beziehungsweise HIV-Seropositivität ein neues Virus, welches B-Zellen befiel, nachgewiesen werden. Das Virus wurde aufgrund seines Tropismus *Human B-lymphotropic virus* (HBLV) bezeichnet (12). Ein Jahr später wurde das Virus in Humanes Herpesvirus Typ 6 (HHV-6) umbenannt (13). In den folgenden zwei Jahren wurden unabhängig voneinander zwei Zelllinien in Afrika isoliert, einerseits von AIDS-PatientInnen in Uganda (U1102) und Zaire (Z29) (14, 15).

Yamanishi *et al.* konnten 1988 zeigen, dass HHV-6 ursächlich für die Entstehung des Drei-Tage-Fiebers verantwortlich ist (16). Einen weiteren Meilenstein stellte die Entdeckung der für humanpathogene Viren außergewöhnlichen Fähigkeit dar, Virus-DNA in das Telomer zu integrieren (17).

2012 kam es schließlich zur taxonomischen Trennung von HHV-6A und HHV-6B in jeweils eigenständige Herpesviren (14, 18).

2.3 Morphologie

HHV-6 besteht wie auch die anderen Herpesviren aus drei grundlegenden Strukturen:

- Kapsid
- Tegument
- Virushülle

Das *ikosaedrische Nukleokapsid* hat einen Durchmesser von 90 - 110nm und enthält die virale DNA. Im Fall vom HHV-6 ist dies die linearer doppelsträngige DNA. Dem Kapsid folgt das *Tegument*, welches aus einem Gemisch aus Proteinen besteht, welche für die Ingangsetzung der Genomreplikation notwendig sind.

Kapsid und Tegument sind wiederum von der *Virushülle* umgeben, welche im Rahmen der Knospung der Plasmamembran der Wirtszelle entstammt und in welcher virale Glykoproteine eingebettet sind (1, 2).

Reife Virionen haben einen Gesamtdurchmesser von zirka 200nm (2).

2.4 Genom

Das Genom von HHV-6 besteht aus einer linearen doppelsträngigen DNA, wobei das HHV-6A und HHV-6B Genom 159kb beziehungsweise 162kb lang sind (1).

Die zentral gelegene *unique (U) region* ist umgeben von den beiden *direct repeats* DR_L und DR_R. Die *U region* ist von den *internal repeat arrays* R1, R2 und R3 unterbrochen (siehe *Abbildung 1*).

In den *direct repeats* DR_L und DR_R sind die *cleavage packaging motifs* pac-1 und pac-2, sowie zwei Abschnitte mit Sequenzen von Wiederholungen von GGGGTTA enthalten. Diese Basenkombination ist für Telomere von Wirbeltieren charakteristisch. Während die DR_L vereinzelt auch veränderte, aber ähnliche Sequenzen von GGGGTTA enthält, zeigt sich DR_R homogen (11). Dies ist von Bedeutung, da die perfekte Wiederholung der Telomersequenz im DR_R für die Integration des Virusgenom in das Wirtsgenom notwendig ist (17).

Die Anzahl der proteinkodierenden *open reading frames* (ORFs) variiert in der Literatur und beträgt zwischen 110 und 120 (11). Der Großteil dieser befindet sich in der *U region*, weshalb diese als U1 bis U100 bezeichnet werden (2).

Die *U-region* hat eine Länge von 143 - 145kb und zeigt eine starke Ähnlichkeit zu HHV-7 und HCMV (11). In dieser Region sind auch die *core genes* enthalten, welche in sieben

Cluster eingeteilt werden. Diese Cluster kommen konserviert zwischen den Herpesviren vor und bestehen aus je 2 - 8 ORFs. Die in den Cluster konservierten Gene sind unter anderem für die Replikation, Teilung und Verpackung des viralen Genoms in reife Virione verantwortlich (1).

Mehrere Gene wie U83 und U94 kommen nur bei HHV-6 vor (11). Genetische Unterschiede zwischen HHV-6A und HHV-6B werden im Kapitel „2.5.5 Artenspezifische Unterschiede zwischen HHV-6A und B“ erläutert.

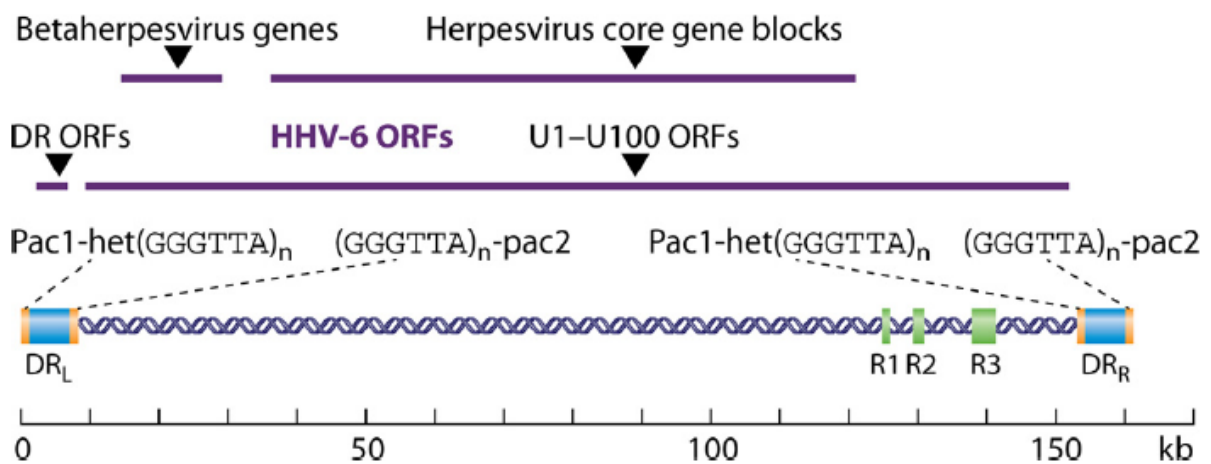


Abbildung 1 Schematische Darstellung des HHV-6 Genoms.

Umgeben von den direct repeats (DR) liegt die unique (U) region mit den open reading frames (ORFs) U1 - U100. Dazwischen liegen in Grün die internal repeat arrays (R1 - R3). Die violetten Linien geben die Position der verschiedenen ORFs an. Abbildung nach Agut et al. (11)

2.5 Virusbiologie

2.5.1 Zelleintritt

HHV-6 infiziert und vermehrt sich primär in CD4⁺ T-Lymphozyten, wobei das Gesamtspektrum der Zellen die HHV-6 infiziert - insbesondere in vitro - sehr groß ist. So infiziert HHV-6 unter anderem auch Endothelzellen, Leberzellen, Astrozyten, Oligodendrozyten und B-Zellen (11, 19).

Zum Zelleintritt nützt HHV-6 die Oberflächenrezeptoren CD46 und CD134 (20-22). CD46 wird von allen kernhaltigen Zellen exprimiert und dient ebenso als Rezeptor für das Masernvirus, mehrere Adenovirus-Serotypen, Streptococcus pyogenes, Neisseria gonorrhoea und Neisseria meningitidis (23).

Die Glykoproteine von HHV-6 spielen eine entscheidende Rolle im Rahmen des Viruseintritts. Bei mehreren Zellreihen (HHV-6A:GS und U110; HHV-6B: PL-1 und Z29) ist der *Glykoproteinkomplex gH/gL/gQ1/gQ2* der virale Bestandteil, welcher als Ligand zu CD46 dient. Es ist jedoch unklar, ob daraus einzelne Glykoproteine oder die gesamte Konformation für die Bindung notwendig sind (24).

Eine fehlende Bindung in der Zellreihe HHV-6B HST von *gH/gL/gQ1/gQ2* an CD46, implizierte weitere Mechanismen, welche für den Zelleintritt eine Rolle spielen müssen (24). Tang *et al.* konnten zeigen, dass HHV-6B an den Rezeptor CD134 bindet. CD134 ist Teil der *TNF receptor superfamily* und kommt vor allem auf aktivierten T-Lymphozyten vor (21).

Es existieren von CD46 mehrere Isoformen, wobei vier verschiedene am häufigsten vorkommen. Hansen *et al.* konnten zeigen dass abhängig von der jeweiligen CD46-Isoform Verteilung HHV-6B auch CD46 als Rezeptor zum Eintritt in die Zelle nutzt. Während HHV-6A alle untersuchten CD46+, CD134- Zellreihen infizierte, war nur ein Teil von HHV-6B infiziert. Dies geschah abhängig von der jeweiligen Verteilung der CD46-Isoformen in der Zellreihe. Es zeigte sich auch, dass sich dieses Verteilungsmuster im Zeitverlauf ändern kann.

Der Einfluss der unterschiedlichen CD46- Isoformen könnte den Autoren zufolge auch den unterschiedlichen Tropismus von HHV-6A und B erklären. Nervenzellen beispielsweise exprimieren häufiger eine Isoform, welche für HHV-6A empfänglich ist. Dies könnte mitunter den größeren Neurotropismus von HHV-6A gegenüber von HHV-6B erklären (22).

Nach Kontakt mit dem Rezeptor kommt es zur Fusion der Virushülle mit der Zellmembran. Das Nukleokapsid wandert durch das Cytoplasma zum Zellkern, in welchem schließlich HHV-6 DNA freigesetzt wird (11).

2.5.2 Genexpression

Nach Eintritt der viralen DNA in den Zellkern folgt die Expression der spezifischen HHV-6 Gene, welche nach dem kinetischen Ablauf benannt sind: Immediate early (IE), Early (E) und Late (L).

Innerhalb weniger Stunden nach der Infektion kommt es unter Nutzung der zellulären Transkriptions- und Translationsmechanismen zur Synthese von IE-Proteinen, welche die

Expression weiterer Gene regulieren (2). E-Proteine haben enzymatische Aktivität und sind abhängig von IE Proteinen. Ihre Hauptrolle ist im Nukleotid- und DNA - Metabolismus (11). L-Proteine werden oftmals glykosyliert und stellen Bestandteile des reifen Viruspartikels dar (2). In der Literatur ist die Zuteilung zu den drei Gruppen vereinzelt divergent, welche am ehesten durch die Verwendung unterschiedlicher Zellreihen erklärbar ist (19).

2.5.3 Replikation und Exocytose

Die virale DNA wird vermutlich mittels *Rolling-circle-Prinzip* repliziert, wobei die kreisförmige DNA abgelesen wird und die entstehende lineare DNA als *Concatemere*-Stränge vorliegt, welche gespalten und in Kapsidvorläufer verpackt wird (11). Das Kapsid verlässt schließlich den Zellkern, wobei es auf diesen Weg eine temporäre Hülle besitzt. Im Zytoplasma erhält das Kapsid ein Tegument und im (trans-)Golgi-Apparat die endgültige Virushülle mit viralen Glykoproteinen. Die reifen Virionen werden schließlich mittels Exocytose aus der Zelle ausgeschleust. Infizierte, virusproduzierende Zelle gehen schließlich in Apoptose oder gehen zugrunde (11).

Die Gesamtzeit für einen Replikationszyklus von der Infektion bis hin zur Exocytose neuer Virionen beträgt ungefähr 72 Stunden (2, 11).

2.5.4 Latenz

Ebenso wie andere Herpesviren persistiert HHV-6 nach einer Primärinfektion lebenslang im Wirt und kann auch reaktivieren (11).

Nach der Primärinfektion kommt es einerseits zu einem latenten Zustand, in welchem Viruspartikel nur während einer Reaktivierung produziert werden und zu einem chronischen Zustand währenddessen es kontinuierlich oder wiederkehrend zur Produktion und Ausscheidung von infektiösen Viren beispielsweise im Speichel kommt (25).

Während andere humane Herpesviren durch die Faltung der linearen Doppelstrang DNA einen kovalent geschlossenen Ring (*covalent closed circular episome*) bilden und so im Zellkern verbleiben und Latenz erreichen, ist bei HHV-6A und HHV-6B ein anderer Mechanismus verantwortlich: Nach Zelleintritt kommt es zum Einbau der viralen DNA in die Telomere der humanen DNA (17, 19). Dieser Mechanismus dürfte - durch den Einbau in die Keimbahn - zugleich auch die vertikale Transmission chromosomal integrierter Virus-DNA ermöglichen (17).

Durch den Einbau in – zumindest teilweise – subtelomerische Regionen dürfte das Virus vor der physiologischen Telomerverkürzung geschützt sein (19).

Eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Erhaltung der Latenz dürfte dem Gen U94 zukommen, welches während der Latenzperiode verstärkt exprimiert wird und die virale Genexpression hemmt (26).

2.5.5 Artenspezifische Unterschiede zwischen HHV-6A und B

HHV-6A und HHV-6B sind seit 2012 zwei taxonomisch voneinander getrennte Viren (18). Zwischen HHV-6A und HHV-6B liegt eine genetische Gleichheit von 90% vor (14, 24, 27). Während besonders zentral gelegene Genabschnitte nur eine geringe Variabilität zeigen, nimmt diese zu den beiden peripher liegenden Genomabschnitten zu. Die IE-1 Region mit den Genen U86 bis U93 und U95 zeigt die größten Unterschiede zwischen HHV-6A und HHV-6B mit einer Nukleotidgleichheit von nur 31% (2).

Eine Primärinfektion mit HHV-6B tritt besonders im Alter zwischen sechs Monaten und zwei Jahren auf. Zu Infektionen mit HHV-6A liegen wenige Daten vor. Derzeit geht man von der Annahme aus, dass eine Infektion erst im späteren Verlauf des Lebens auftritt und hauptsächlich asymptomatisch verläuft (11).

Während in Europa, Japan und den USA eine Primärinfektion vorzugsweise mit HHV-6B erfolgt, zeigte sich bei asymptomatischen Kindern in Sambia HHV-6A mit einer Prävalenz von 86% als vorherrschendes Virus (28).

HHV-6A und B weisen eine unterschiedliche Verbreitung im menschlichen Gewebe auf. HHV-6B ist – zumindest in den Industrienationen – das vorherrschende Virus, welches vor allem in *peripheral blood mononuclear cells (PBMCs)* von gesunden Erwachsenen vorkommt und auch jenes Virus, welches häufiger bei PatientInnen mit Organ- und Stammzelltransplantation reaktiviert. Bei Knochenmarkstransplantationen konnte HHV-6A und B ungefähr gleich häufig nachgewiesen werden (14).

HHV-6B wurde in Adenoiden und Tonsillen von Kindern mit Infektionen der oberen Atemwege detektiert, während HHV-6A in mehr als der Hälfte der Lungen gesunder Erwachsener nachgewiesen wurde (14).

Sowohl HHV-6A als auch HHV-6B wurden in Nervengewebe nachgewiesen, wobei bei HHV-6A im Vergleich zu HHV-6B eine höhere Neurovirulenz vorliegen dürfte (29). HHV-6A konnte häufiger in PatientInnen mit neuroinflammatorischen Erkrankungen wie *Multipler Sklerose* oder *Rhombenzephalitis* nachgewiesen werden (14).

2.6 Epidemiologie

HHV-6A und B sind weltweit verbreitete Viren mit einer geschätzten Seroprävalenz von >95%, wobei serologische Routine-Tests nicht zwischen den beiden Viren unterscheiden können. Eine Vielzahl divergierender Angaben in der Literatur kann am ehesten durch die angewandte Methodik, Kreuzreaktivierung zwischen HHV-6A und HHV-7 oder geographischer Unterschiede begründet werden (2). Zu den epidemiologischen Unterschieden zwischen HHV-6A und HHV-6B siehe Kapitel „2.5.5 Artenspezifische Unterschiede zwischen HHV-6A und B“.

Zu einer Erstinfektion kommt es meist ab dem Alter von sechs Monaten nach Verlust der maternalen Antikörper (30). Infektionen bei Kindern über zwei Jahren sind selten (31). Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Abnahme der nachgewiesenen Antikörper - Titer (2). Eine intrauterine Transmission ist ebenso beschrieben und kommt bei rund 1% der Kinder vor. Diese ist am häufigsten durch chromosomal integriertes HHV-6 (ciHHV-6) begründet (11, 32).

2.7 Übertragung

Die genaue Transmission von HHV-6 ist nicht vollständig geklärt (30). Vor allem eine Ansteckung mittels Tröpfcheninfektion dürfte den bedeutendsten Übertragungsweg darstellen. HHV-6 konnte im Speichel und in den Speicheldrüsen als Quelle für eine mögliche Transmission nachgewiesen werden (2).

Die Tröpfcheninfektion setzt einen engen Kontakt voraus. Dies wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Ansteckung mit dem Vorhandensein von älteren Geschwistern und dem Austausch von Speichel zwischen Mutter und Kind zum Beispiel durch Küssen assoziiert ist. Der Besuch von Kinderkrippen hat jedoch keinen Einfluss (33, 34). Eine saisonale Häufung von Erkrankungsfällen liegt nicht vor (34). Interessanterweise wurde in Speichelproben nur HHV-6B nachgewiesen (2).

Durch die Persistenz des Erregers im Körper kann es nach erfolgtem Erstkontakt zu rezidivierenden Virusausscheidungen - auch ohne klinische Symptome - vor allem im Speichel kommen.

Eine fäko-orale Übertragung konnte bisher nicht gezeigt werden, jedoch wurde auch in Stuhlproben HHV-6 DNA nachgewiesen. Ebenso gilt eine perinatale Übertragung trotz Vorhandensein von HHV-6B DNA im Genitaltrakt von 20% der Schwangeren als unwahrscheinlich (2).

Wie bereits unter 2.6 *Epidemiologie* beschrieben ist eine intrauterine Übertragung möglich, wobei der Großteil durch das Vorliegen von ciHHV-6 bei Mutter und Kind begründet ist und nur rund 14% auf eine transplazentare Übertragung zurückzuführen sind (32). Jedoch dürfte auch die transplazentare Übertragung in Zusammenhang mit ciHHV-6 stehen.

Hall *et al.* konnten bei sechs Kindern mit transplazentarer Übertragung ciHHV-6 positive Mütter nachweisen. Bei den Vätern und den Kindern konnte ciHHV-6 nicht nachgewiesen werden. Die transplazentare Infektion dürfte in den meisten Fällen, wenn nicht in allen, durch die Transmission von biologisch aktiven HHV-6 von der ciHHV-6 positiven Mutter auf das Kind erfolgen (35).

Über die Riechbahn dürfte eine Infektion des ZNS möglich sein. Dieser Mechanismus ist bereits für mehrere neurotrope Viren wie HSV und Influenza A bekannt (36). Dies ist insbesondere von Bedeutung, da eine Infektion mit HHV-6 zu einer *Enzephalitis* führen kann und auch mit der Entstehung neurologischer Erkrankungen wie *Multipler Sklerose* assoziiert ist (2). HHV-6 konnte in der Nasenhöhle und hier in Nervenzellen nachgewiesen werden, welche neugebildete olfaktorische Rezeptorneurone in das ZNS „leiten“ (36).

2.8 Klinische Auswirkungen

HHV-6 ist für ein heterogenes Spektrum an Erkrankungen verantwortlich. Ebenso ist das Virus in Diskussion über die Bedeutung und den Einfluss auf eine Vielzahl weiterer Krankheiten, welche in Tabelle 2 dargestellt sind (37). Durch die Fähigkeit nach der Infektion im Menschen lebenslang zu persistieren und auch zu reaktivieren - wobei besonders Immunsupprimierte betroffen sind - ergeben sich neben der Primärinfektion viele weitere klinische Ausprägungen. Durch das ubiquitäre Vorkommen des Virus gepaart mit der hohen Prävalenz und den oftmals auch asymptomatischen Verläufen ist ein eindeutiger kausaler Schluss auf HHV-6 als Erreger meist schwierig (11).

HHV-6 Infektion - Stadium	Konsequent mit HHV-6 assoziiert	Hypothetisch mit HHV-6 assoziiert
Primärinfektion (congenital)		Abnormalitäten bei der Geburt oder während der postnatal-Periode
		ZNS-Entwicklungsstörungen
Primärinfektion (postnatal)	Exanthema subitum	Hämophagozytose Syndrom
	Fieber	Temporallappenepilepsie
	Krampfanfälle	
	Milde gastrointestinale oder respiratorische Syndrome	
	Thrombozytopenie, Mononukleose-ähnliches Zustandsbild	
	Hepatitis, Gastroenteritis, Colitis	
	Meningoenzephalitis und Enzephalitis	
Reaktivierung (bzw. möglicherweise Reinfektion)	Fieber	Gastroenteritis, Colitis
	Ausschlag	Temporallappenepilepsie
	Thrombozytopenie, Leukopenie, Anämie, Knochenmarkssuppression	Allotransplantabstoßung Graft-versus-Host-Reaktion
	Hepatitis	Thrombozytische Mikroangiopathie
	Enzephalitis, neurokognitive Dysfunktion	Höhere Inzidenz und Schwere von Infektionen mit CMV, Pilzen und weitere opportunistische Pathogene
	Retinitis	
	Pneumonitis	
	DRESS-Syndrom	
Chronisch latente Infektion (mit etwaiger sporadischer Reaktivierung)		Multiple Sklerose
		Hashimoto Thyreoditis
		Myokarditis, Kardiomyopathie
		Chronisches Erschöpfungssyndrom
		Beschleunigte Krankheitsprogression hin zu AIDS bei HIV positiven Individuen
		Morbus Hodgkin

Tabelle 2 Klinische Syndrome, welche regelmäßig oder hypothetisch mit einer HHV-6 Infektion assoziiert sind. Tabelle adaptiert nach Agut et al. (11)

2.8.1 Primärinfektion (Exanthema subitum)

Zu einer Erstinfektion mit HHV-6B kommt es meist im Alter zwischen 6 Monaten und drei Jahren. In dieser Altersgruppe ist HHV-6 für 10-20% der fieberhaften Erkrankungen verantwortlich (11). Die Primärinfektion kann häufig klinisch stumm verlaufen (38).

Eine Infektion mit HHV-6A dürfte erst später im Lebensalter auftreten und verläuft in der Regel asymptomatisch, wobei nur vereinzelte Fallberichte zu einer symptomatischen HHV-6A Primärinfektion existieren (11).

Das Leitsymptom einer Primärinfektion mit HHV-6B ist hohes Fieber, wobei die Mehrzahl der Kinder Temperaturen über 39°C aufweisen (30). Häufig kommt es begleitend zu *Rhinorrhoe* oder einem reduzierten Allgemeinzustand. Selten besteht Husten oder Durchfall (34).

Nur in rund 30% der Fälle der HHV-6B Infektionen kommt es zur klinischen Ausprägung des Drei-Tage-Fiebers, auch *Exanthema subitum* genannt (38). Hierbei kommt es nach rund drei Tagen (vereinzelt bis zu sieben Tagen) zum Abfiebern und der Entstehung eines milden Hautausschlags, welcher besonders den Stamm, Nacken und das Gesicht betrifft (2). Auffallend ist eine geographisch unterschiedliche Inzidenz vom *Exanthema subitum* mit höherer Inzidenz in Japan als in den USA (11).

Insgesamt zeigt eine Primärinfektion mit HHV-6 einen gutartigen und selbstlimitierenden Verlauf, jedoch können auch bedeutsame – insbesondere neurologische - Komplikationen im Rahmen von Erstinfektionen mit HHV-6 auftreten. So kommt es bei rund 17% der Kinder mit HHV-6 Primärinfektion zum Auftreten eines Fieberkrampfes (30). Damit ist HHV-6 für 10-20% der Fieberkrämpfe bei Kindern unter 2 Jahren verantwortlich (2).

Weitere neurologische Komplikationen wie *Meningoenzephalitis* oder *Enzephalopathien* sind beschrieben, jedoch selten (2). Ebenso sind Fälle mit *fulminanter Hepatitis*, *Leberfunktionsstörungen*, *Thrombozytopenie* und *Hämophagozytose Syndrom* beschrieben (2).

2.8.2 Assoziierte Erkrankungen

HHV-6 wird mit einer Reihe von Krankheiten – insbesondere auch neurologischen Erkrankungen - sowohl kausal als auch in Bezug auf den Verlauf einer Erkrankung in Verbindung gebracht. Unter der Vielzahl der bisher berichteten fraglichen Krankheitszusammenhänge werden hier bedeutende und teilweise intensiv beforschte Erkrankungen beschrieben.

2.8.2.1 Multiple Sklerose

Bei der *Multiplen Sklerose* (MS) handelt es sich um eine demyelinisierende Autoimmunerkrankung, bei der es durch die Zerstörung von Myelinscheiden, welche die Axone umgeben, zu einer gestörten Signalübertragung kommt (2). Die Pathogenese ist bisher ungeklärt und dürfte multifaktoriell sein (11). In der Diskussion stehen Virusinfektionen, welche als möglicher Trigger für Immunantworten wirken, die sich fehlerhaft gegen eigene ZNS Antigene richten (39). Eine mögliche Assoziation von HHV-6 mit Multipler Sklerose wurde erstmals 1995 durch Challoner *et al.* aufgezeigt (39, 40).

Bisher konnte HHV-6 in zahlreichen Untersuchungen und Proben molekularbiologisch und serologisch nachgewiesen werden (11). So konnte HHV-6 bei MS-PatientInnen in *Oligodendrozyten* in jenen von der MS betroffenen Arealen (Plaques) nachgewiesen werden, jedoch nicht bei Gesunden in diesen Zellen und ebenso bei MS-PatientInnen in nicht-betroffenen Gewebe nicht nachgewiesen werden (2, 40). *Oligodendrozyten* sind für die Myelinproduktion im ZNS verantwortlich und dürften in der Pathogenese der *Multiplen Sklerose* eine bedeutende Rolle spielen (39). Interessanterweise weist U27 von HHV-6 sieben Aminosäuren auf, welche dem menschlichen *myelin basic protein* ähneln. Dieses ist ein vermutetes Autoantigen der MS und könnte eine Grundlage für eine HHV-6 getriggerte Autoimmunität sein (39).

Es konnte gezeigt werden, dass die aktive Replikation von HHV-6 mit der Krankheitsaktivität in Verbindung steht (39). Ebenso konnte HHV-6 bei MS-PatientInnen in Körperflüssigkeiten außerhalb des ZNS wie Serum und Urin nachgewiesen werden, jedoch nicht in der untersuchten Kontrollgruppe (39).

Eine erhöhte T-Zell Reaktivität gegen HHV-6A Antigene, erhöhte Serumantikörper gegen HHV-6A Proteine und der Nachweis von HHV-6A DNA im Serum von MS-PatientInnen deuten ebenfalls auf einen Zusammenhang von HHV-6A mit MS hin (39).

Insgesamt zeigt sich die Literatur zur fraglichen Kausalität von HHV-6 jedoch uneinheitlich. Dies liegt einerseits an den verwendeten HHV-6 Nachweismethoden, wie auch den unterschiedlichen Verläufen der *Multiplen Sklerose*, welche einen Einfluss auf die HHV-6 Aktivität haben können (2).

2.8.2.2 Hashimoto Thyreoiditis

Die *Hashimoto Thyreoiditis* ist eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse mit bisher ungeklärter Ätiologie. Virusinfektionen werden als mögliche Trigger vermutet. Die *Hashimoto Thyreoiditis* ist die häufigste Schilddrüsenerkrankung (11).

In einer Untersuchung von Feinnadelbiopsien konnte HHV-6 DNA in PatientInnen mit *Hashimoto Thyreoiditis* signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe mit benignen Schilddrüsenläsionen nachgewiesen werden. Weiters wurde eine aktive Infektion nachgewiesen, während in der Kontrollgruppe HHV-6 nur im latenten Zustand nachweisbar war. Eine Typisierung zeigte HHV-6A als einzige vorliegende Art (41).

2.8.2.3 Kardiomyopathien

In der Reihe möglicher viraler Entitäten, welche eine *Myokarditis* sowie folglich eine *Kardiomyopathie* auslösen kann, ist HHV-6 vertreten (42).

Die Assoziation stützt sich unter anderem auf den regelmäßigen Nachweis von HHV-6 im Herzgewebe von Erkrankten (42). HHV-6 konnte retrospektiv in Herzgewebe von Kindern mit *idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie* oder *kongenitalen Herzfehler* nachgewiesen werden (43), wobei hier ciHHV-6 nicht ausgeschlossen wurde (44). HHV-6 besitzt die Fähigkeit Endothel sowohl in vitro als auch in vivo zu infizieren (2, 43, 45).

2.8.2.4 Drug reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

Das DRESS-Syndrom ist eingehend im Kapitel 4 *Drug-reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)* beschrieben.

2.8.2.5 Immunsupprimierte

Bei immunsupprimierten PatientInnen kommt es oftmals zur Detektion von HHV-6. Es handelt sich hier meist um eine Reaktivierung von HHV-6B. Neben einer Reaktivierung besteht auch die Möglichkeit, dass HHV-6 bei einer Organspende via Spenderorgan übertragen wurde (2).

Zu einer Reaktivierung kommt es rund 2 - 4 Wochen nach einer Transplantation, wobei diese bei 48% der Knochenmarkstransplantationen beziehungsweise 32% der Organtransplantationen auftritt (2). Die Inzidenz ist besonders hoch bei Herz- und Lungentransplantationen (42). Die Gabe eines anti-CD3 monoklonalen Antikörpers, welcher

zur Prophylaxe einer *Graft-versus-Host-Reaktion* eingesetzt wird, erhöht das Risiko einer HHV-6 Reaktivierung (42).

Eine HHV-6 Reaktivierung bei Immunsupprimierten ist häufig asymptomatisch. Kommt es zu einer klinischen Ausprägung, so ist dies bei Stammzelltransplantationen am häufigsten eine *Enzephalitis* oder *Enzephalopathie*, gefolgt von einer *Pneumonie* und einem verzögerten *Engraftment* (2, 42). Die klinische Manifestation bei der Transplantation solider Organe ist ähnlich, am häufigsten kommt es bei Reaktivierung zu Fieber und einem Ausschlag. Weiters kann es zum Auftreten einer *Hepatitis* kommen (2).

HHV-6 dürfte eine Superinfektion mit Pilzen und anderen opportunistischen Erregern begünstigen (42). Eine gehäufte CMV-Aktivierung ist beschrieben, ebenso von HHV-7 und HCV (2, 42). Bei den Betaherpesviren konnte eine zeitliche Reihenfolge der Reaktivierung beobachtet werden, mit einer anfänglichen HHV-6-Aktivierung (median 20 Tage nach Organtransplantation), gefolgt von HHV-7 (26 Tage) und schließlich einer CMV Aktivierung nach median 36 Tagen (2).

2.9 Diagnostik

2.9.1 Indirekte Testung

Die indirekte Testung umfasst hauptsächlich die serologische Diagnostik. Diese beruht meist auf dem Einsatz von *Immunfluoreszenz* sowie *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)*. Die serologische Testung ist mit einigen Einschränkungen konfrontiert (11). Eine Unterscheidung zwischen Primärinfektion, Reaktivierung und Latenz ist nur begrenzt möglich. Ein rascher IgG-Anstieg und das Vorkommen von IgM-Antikörpern können nicht nur bei einer Primärinfektion, sondern auch bei einer Reaktivierung vorkommen (11). Auch kann die humorale Antwort bei Immunsupprimierten verzögert sein oder ausbleiben (37).

Es bestehen keine Antikörper, welche spezifisch während einer Reaktivierung vorkommen und während der Latenz verschwinden (19).

Eine Möglichkeit zur besseren Differenzierung besteht in der Messung der *Avidität* der Antikörper. Kürzlich produzierte Antikörper zeigen eine rezente Infektion an und weisen eine geringe *Avidität* auf, während Antikörper mit starker *Avidität* Infektionen, welche länger als sechs Wochen zurückliegen, anzeigen (19).

Eine Unterscheidung zwischen HHV-6A und HHV-6B mittels Serologie ist bisher im Routinebetrieb nicht möglich, da sich ein Großteil der Proteine gleichen (19). Auch wurden Kreuzreaktivierungen zwischen den vier humanen Betaherpesviren – HHV-6A, HHV-6B, HHV-7 und CMV – berichtet (11). Ein Vorteil in der serologischen Testung liegt in der hohen Sensitivität und auch der guten Stabilität von Antikörpern, wodurch Proben auch retrospektiv verlässlich ausgewertet werden können (11, 19).

2.9.2 Direkte Testung

Als Goldstandard in der Diagnostik von HHV-6 gilt der Nachweis von Nukleinsäuren, welche hauptsächlich durch die Anwendung von *real-time PCR*s erfolgt. Dadurch ist eine Quantifizierung von HHV-6 DNA in einer Vielzahl von Körperflüssigkeiten unter anderem in Vollblut und Liquor möglich (11). Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit der Unterscheidung zwischen HHV-6A und HHV-6B (11).

Weitere direkte Nachweismethoden sind oftmals noch nicht ausreichend getestet und standardisiert. Dazu zählen die Detektion von Virustranskripten mittels *Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (rt-PCR)*, welche einzelne Genabschnitte durch die Testung von mRNA nachweist. Dies hätte den Vorteil, dass dadurch die verschiedenen Stadien des Replikationszyklus identifiziert und so abhängig von den jeweils transkribierten Genen einfach zwischen einer aktiven und latenten Infektion unterschieden werden könnte (11).

2.9.3 Aktive vs. Latente Infektion

Ein wichtiger Bestandteil der HHV-6 Diagnostik ist die Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Infektion (11). Als aktive Infektion gelten neben der Primärinfektion auch eine endogene Reaktivierung sowie eine exogene Reinfektion (11).

Eine aktive Infektion kann durch den Nachweis von spezifischen IgM Antikörpern und/oder einer IgG *Serokonversion* nachgewiesen werden. Dies ist jedoch mit einigen Einschränkungen behaftet wie beispielsweise einer verzögerten oder ausbleibender Immunantwort bei Immunsupprimierten (37).

Es wird derzeit angenommen, dass eine Virämie auf das Vorliegen einer aktiven systemischen Infektion hinweist (11, 19). Hierbei ist besonders die Testung von Vollblut mittels *real-time PCR* am aussagekräftigsten, jedoch ist auch eine Testung von PBMCs

möglich (11). Die Testung von Plasma ist umstritten, da die vorliegende DNA einerseits durch die Virusproduktion von lymphatischen Gewebe herrühren kann, andererseits durch die Lyse von zirkulierenden Zellen (11). Auch bei PatientInnen mit ciHHV-6 kann es bei entzündlichen Prozessen durch die Zelllyse zu einer erhöhten DNA-Last kommen (19, 46). Aufgrund der hohen Genauigkeit der PCR und des ubiquitären Vorkommens von latenten HHV-6 - Infektionen in PatientInnen sind oftmals positive Ergebnisse vorhanden, welche jedoch zur klinischen Assoziation einer genaueren Betrachtung benötigen (11).

Bisher existieren keinerlei standardisierten Grenzwerte, welche eine Unterscheidung zwischen aktiver und latenter Infektion unterscheiden lassen (11). In der Literatur gelten derzeit 1000 genomäquivalenten Kopien pro ml Vollblut als geschätzte Schwelle zwischen aktiver und latenter Infektion, wobei die Ergebnisse für eine aktive Infektion stark variieren können (11). Dies entspricht ebenso 1000 DNA Kopien pro Million PBMC, wenn die Leukozyten in der Norm sind (11). Wenn die Leukozytenzahl reduziert ist, insbesondere bei HSCT Empfängern, können durch die Angabe von absoluten DNA Werten die Ergebnisse fehlinterpretiert werden (11).

Bei ciHHV-6 kann die dauerhaft bestehende hohe vermeintliche Viruslast als aktive Infektion fehlinterpretiert werden, sodass bei hohen HHV-6 DNA Ergebnissen zur Diagnosestellung ein Ausschluss von ciHHV-6 notwendig ist (25).

Bei der Testung einzelner Organsysteme auf das Vorliegen einer aktiven Infektion ist nicht primär die Höhe der Virämie von Bedeutung, sondern es sollte die Viruslast im Vollblut mit dem betroffenen Kompartiment verglichen werden (11). Dies ist beispielsweise der Fall beim Nachweis einer aktiven Infektion im ZNS durch das Vorliegen einer hohen Kopienanzahl von HHV-6 DNA im Liquor im Vergleich zu den gemessenen Werten im Vollblut (11).

Die Diagnose einer latenten Infektion ist ebenso schwierig. Eine latente Infektion liegt am ehesten bei Seropositivität und dem Fehlen von Markern, welche eine aktive Infektion anzeigen, vor. Theoretisch könnten U94 Transkripte, welche während der Latenz exprimiert werden, als Marker während einer latenten Infektion herangezogen werden. Diese und weitere diagnostische Möglichkeiten sind derzeit jedoch mehr theoretischer als praktischer Natur (11).

2.10 HHV-6 spezifische antivirale Therapie

2.10.1 Allgemeines

Eine antivirale Therapie kommt hauptsächlich bei Immunsupprimierten – sowohl therapeutisch als auch als präventiv – zum Einsatz (19). Daher stellt auch die Reduktion der Immunsuppression, sofern diese medizinisch vertretbar ist, einen wichtigen Aspekt in der Behandlung einer HHV-6 Infektion beziehungsweise Reaktivierung dar (11).

Eine antivirale Therapie bei immunkompetenten Kindern mit einer komplikationslosen HHV-6 - Infektion ist prinzipiell aufgrund der Selbstlimitierung der Erkrankungen nicht notwendig (2).

Es existiert zurzeit kein Medikament, welches für die Therapie einer HHV-6 Infektion beziehungsweise Reaktivierung zugelassen ist. Die derzeit angewandten Substanzen orientieren sich besonders an der Therapie einer CMV-Reaktivierung. Die drei bedeutendsten Substanzen sind *Ganciclovir*, *Foscarnet* und *Cidofovir*. Diese sind sowohl in vitro als auch in vivo gegen HHV-6 wirksam (11). Jedoch weisen alle Substanzen eine Reihe von Nebenwirkungen auf, welche eine Therapie einschränken können und daher einer genauen Indikationsstellung unterliegen (11).

Ein synergistischer Effekt einer additiven Therapie von unterschiedlichen Substanzen wurde bisher nicht ausreichend untersucht (11).

2.10.2 Ganciclovir

Ganciclovir ist ein azyklisches Nukleosidanalogen und zielt auf die virale DNA Polymerase ab. *Ganciclovir* wird bevor es in seiner aktiven Form vorliegt, dreifach phosphoryliert. Die erste Phosphorylierung wird durch eine Proteinkinase katalysiert, welche im Fall von HHV-6 vom U69 Gen und bei CMV vom Gen UL97 und somit von viralen Kinasen kodiert wird. Die zwei weiteren Phosphorylierungen werden von zellulären Kinasen ausgeführt (11).

In der nun bestehenden Form als Triphosphat kommt es zu einer kompetitiven Hemmung des natürlichen Substrats (dGTP) für den DNA Einbau und zusätzlich durch den direkten Einbau in die DNA zu einem Abbruch der DNA Synthese.

Die Selektivität von *Ganciclovir* liegt einerseits in der höheren Affinität der Triphosphate für die virale DNA-Polymerase im Vergleich zur zellulären DNA-Polymerase und auch darin, dass die erste Phosphorylierung von einer viralen Kinase ausgeführt wird (2).

Sowohl HHV-6A als auch HHV-6B sind in vitro gleichermaßen sensitiv (2). *Ganciclovir* selbst weist eine geringe orale Bioverfügbarkeit auf, als orale Spezialität steht daher die Vorstufe *Valganciclovir* zur Verfügung (2).

Nebenwirkungen sind bei *Ganciclovir* vor allem eine Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie (2, 47).

2.10.3 Foscarnet

Foscarnet ist ein Pyrophosphat-Analogon und benötigt zur Aktivierung keinerlei virale oder zelluläre Enzyme. Es ist ein selektiver Inhibitor der Pyrophosphat Bindungsstelle der viralen DNA-Polymerase mit einer Aktivität gegenüber allen Herpesviren (2).

Foscarnet weist die höchste in vitro-Aktivität gegenüber HHV-6 auf (19). Einschränkungende Nebenwirkung ist das Auftreten einer reversiblen, dosisabhängigen Nephrotoxizität, weshalb im klinischen Einsatz *Ganciclovir* meist bevorzugt wird (2).

2.10.4 Cidofovir

Cidofovir ist ein azyklisches Nukleosid-Phosphonat-Analogon und weist ein breites Wirkspektrum gegenüber DNA Viren auf und ist in der Behandlung der CMV-Retinitis bei AIDS-PatientInnen zugelassen (2). *Cidofovir* zeigt eine hohe in vitro Aktivität gegenüber HHV-6 (2). Im Gegensatz zu *Ganciclovir* ist in der Metabolisierung zur aktiven Form keinerlei virales Enzym beteiligt (2).

Brincidofovir ist ein *Cidofovir*-Derivat, welches oral verfügbar ist und eine geringere Nephrotoxizität als *Cidofovir* aufweist und wovon signifikante Spiegel im Liquor von behandelten PatientInnen nachgewiesen werden konnte (11).

2.10.5 Sonstige Substanzen

Aciclovir, welches in älterer Literatur gelistet wird und vor allem gegen HSV und VZV eingesetzt wird, weist nur in vitro eine Aktivität gegen HHV-6 auf und dies nur in hohen Konzentrationen, weshalb ein in vivo Einsatz nicht effektiv ist (11).

Artesunat, ein *Artemisin*-Derivat, welches zur Behandlung der Malaria eingesetzt wird, zeigt ebenso eine in vitro Aktivität gegenüber HHV-6 auf und wird klinisch bisher nur vereinzelt bei CMV-Infektionen angewendet (11).

Weitere Substanzen, welche sich noch in einem experimentellen Stadium befinden, sind die Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga *S22642*, *A-5021*, *Cyclopropavir* und *3-deaza HPMPA*

(11). Bei den in der Erforschung befindlichen Nichtanaloga ist besonders die Substanz *CMV423* von Interesse, da diese eine hohe Selektivität gegenüber HHV-6 aufweist und besonders in der Frühphase der Infektion aktiv ist (2, 48).

3 Chromosomal integriertes Humanes Herpesvirus Typ 6 (ciHHV-6)

3.1 Einleitung

Chromosomal integriertes Humanes Herpesvirus Typ 6 (ciHHV-6) bezeichnet eine spezielle Form von HHV-6, bei der das Virus-Genom in den Telomeren jeder kernhaltigen Zelle eines Menschen vorhanden ist und an die Nachkommen weitergegeben werden kann (17, 19). Zum Auftreten von ciHHV-6 dürfte es durch die Integration von HHV-6 in die Keimbahn vor langer, jedoch unbestimmter Zeit gekommen sein (19). HHV-6 war das erste gesicherte humane Herpesvirus für den eine vererbte chromosomale Integration beschrieben ist (38), mittlerweile wurde auch eine Integration von HHV-7 berichtet (49).

ciHHV-6 wurde erstmals von Luppi *et al.* im Jahr 1993 beschrieben. In zwei Lymphom-Patienten und einem Multiple-Sklerose Patienten konnten hohe HHV-6 DNA Werte in PBMCs nachgewiesen werden (50). In weiterer Folge konnte die Integration in telomerische Regionen von Chromosom 17 gezeigt werden (25).

ciHHV-6 wurde seither nur in den Telomeren nachgewiesen. Es wurden jedoch eine Vielzahl von Genloci in den Telomeren verschiedener Chromosomen nachgewiesen, in welche HHV-6 integriert, wobei 17p13.3 bei bisherigen Fallberichten am häufigsten betroffen ist (51). Ob bestimmte Chromosomen wirklich bevorzugt „befallen“ werden, ist jedoch nicht wissenschaftlich bestätigt (51).

3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz von ciHHV-6 wird auf zirka ein Prozent in der Normalbevölkerung geschätzt, wobei ciHHV-6B häufiger nachgewiesen wurde (38, 51)

Die bisherige größte durchgeführte und publizierte Untersuchung mit 19.597 Proben von hauptsächlich KanadierInnen zwischen 40 - 69 Jahren zeigte eine geringere Prävalenz von 0,58% (52).

In einer etwas größeren, jedoch noch nicht publizierten Untersuchung mit 23.638 schottischen ProbandInnen zeigte sich eine Prävalenz von 2,6 %, wobei sich eine signifikante geographische Variabilität zwischen englischen und schottischen Gebieten zeigte (53).

In den USA wurde bei 5638 NabelblutspenderInnen eine Häufigkeit von 0,85% nachgewiesen (32, 54). Pellet *et al.* listen diese und zwei weitere Untersuchungen zu einer Gesamtzahl von 6238 Blutspendern auf, welche ebenfalls eine Prävalenz von 0,85% zeigt. Während hierbei *per se* gesunde ProbandInnen untersucht wurden, zeigte eine Zusammenstellung von publizierten PatientInnengruppen mit vor allem TransplantempfängerInnen und auch Krebserkrankten eine Gesamtprävalenz von 1,99% und somit eine höhere Prävalenz bei Erkrankten als bei Gesunden (38).

Für Österreich existieren bisher keine Daten über die Prävalenz von ciHHV-6.

3.3 Übertragung

Es ist sowohl eine Vererbung von ciHHV-6A als auch von ciHHV-6B möglich (19). Der Erbgang folgt den Mendel'schen Gesetzen. Bei Trägern von ciHHV-6 besteht für jeden Nachkommen eine Wahrscheinlichkeit von 50%, dass das Virus übertragen wird.

Einen interessanten Sonderfall mit HHV-6 DNA an zwei verschiedenen Genloci bei einer Probandin berichten Daibata *et al.* Die Eltern der Probandin waren beide ciHHV-6 TrägerInnen mit HHV-6 DNA an jeweils unterschiedlichen Chromosomen. Die Tochter hatte von beiden Eltern ciHHV-6 geerbt und somit an zwei verschiedenen Chromosomenloci HHV-6 DNA integriert (55).

Neben der vertikalen Übertragung können Zellen, welche HHV-6 chromosomal integriert haben, auch mittels Stammzelltransplantation und auch mittels Organtransplantation übertragen werden (38). Die pathophysiologischen Auswirkungen dazu sind bisher nicht bekannt (51).

Bei der Übertragung von ciHHV-6 über eine Stammzelltransplantation kann es zu einigen diagnostischen Auffälligkeiten kommen. Einerseits kommt es nach einer Stammzelltransplantation von einer/einem SpenderIn, die/der ciHHV-6-Träger/in ist, beim Empfänger/der Empfängerin zum Anstieg von HHV-6-DNA im Blut simultan zum Anstieg der Leukozyten. Dies geschieht durch das Vorkommen von ciHHV-6 in den übertragenen Stammzellen und den daraus hervorgehenden Zellen.

Andererseits kann es nach einer Stammzelltransplantation mit einem Empfänger/einer Empfängerin mit einer vorbestehenden hohen HHV-6 DNA Last durch ciHHV-6 bei einer/m

ciHHV-6-negativen SpenderInnen zu einer massiven Reduktion der HHV-6 DNA Last im Blut kommen (56). Im Fall von ciHHV-6 würde jedoch weiterhin eine hohe HHV-6 DNA Last in allen nicht-hämatologischen Zellen bestehen und könnten so zu einer fehlerhaften Diagnose im Falle einer Testung von erkrankten Geweben führen (25).

Der Einfluss von ciHHV-6 auf eine kongenitale Infektion ist im Kapitel 2.7 *Übertragung* beschrieben.

3.4 Nachweis und Vorkommen von ciHHV-6

ciHHV-6 führt zum Vorliegen von HHV-6 DNA in jeder kernhaltigen Zelle im Körper, damit einhergehend existieren mehrere Möglichkeiten ciHHV-6 nachzuweisen (38). Die Schwierigkeit in der Diagnostik liegt jedoch nicht nur darin HHV-6 als Hinweis auf das Vorliegen von ciHHV-6 nachzuweisen, sondern besonders dies von einer HHV-6 Infektion oder einem latenten Zustand von HHV-6, wo nur ein geringer Zellanteil betroffen ist, zu unterscheiden (25).

Eine Besonderheit bei immunkompetenten ciHHV-6 TrägerInnen gegenüber ciHHV-6 negativen Personen ist einerseits die hohe Virus-DNA Last in verschiedenen Proben wie im Blut und im Serum, andererseits auch das Vorkommen von HHV-6 DNA in Geweben wie Haarfollikeln und Nägeln, welche nach einer Primärinfektion nicht befallen werden und somit nur bei ciHHV-6 TrägerInnen positive Werte aufweisen (46).

Zum Nachweis von ciHHV-6 haben sich in der Literatur die Anwendung von *Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung* (FISH), die Testung von Haarfollikeln oder eine persistierende hohe HHV-6 DNA Last im Vollblut am stärksten etabliert.

3.4.1 Vollblut

Zur Detektion von ciHHV-6 kann eine quantitative PCR aus isolierten PBMCs oder Vollblut herangezogen werden. ciHHV-6-TrägerInnen weisen prinzipiell gegenüber Individuen ohne ciHHV-6 – selbst während einer Primärinfektion - eine signifikant höhere HHV-6 DNA Last in PBMC und im Vollblut auf (38). Es existieren jedoch vereinzelte Berichte über Kinder, welche bei der Primärinfektion im Vollblut Werte über 10^7 Kopien/ml aufwiesen, welche aber - und hier liegt auch weiterhin der Unterschied zu ciHHV-6 - nur transient sind (25).

Personen mit ciHHV-6 haben eine oder mehrere HHV-6 DNA Kopien pro Leukozyt (46), wodurch sich Werte von $>10^{5,5}$ Kopien/ml Vollblut ergeben, welche über die Zeit persistieren (38). In der Literatur wird als Richtwert auch $>10^6$ Kopien/ml Vollblut angegeben (25).

Wenn bei einem Patienten/einer Patientin im Vollblut hohe DNA Werte verdächtig auf ciHHV-6 nachgewiesen werden, wird eine weitere Testung zur Bestätigung empfohlen, beispielsweise durch eine Testung von Vollblut im Zeitverlauf (38).

Die HHV-6 DNA variiert in Abhängigkeit der Anzahl der Zellen in der getesteten Probe. So kann diese beispielsweise bei einer Leukopenie erniedrigt sein. Daher sollte das virale DNA Level immer in Relation zur zellulären DNA betrachtet werden (38). Dies kann beispielsweise durch Testung von *beta-globin DNA* erfolgen, um so die Anzahl an HHV-6 Kopien/Zelle zu erhalten (25).

3.4.2 Serum

Auch im Serum und Plasma von ciHHV-6 Trägern wurden hohe DNA Level nachgewiesen (25, 46). Diese dürften durch die Zelllyse, zu welcher es beispielsweise durch die Probenaufbereitung und den Transport kommt, begründet sein (25).

Vereinzelt kommen bei PatientInnen mit Graft-versus-Host-Reaktion nach allogener Stammzelltransplantation und PatientInnen mit DRESS Werte über 10^6 DNA-Kopien/ml im Serum und im Plasma vor, welche jedoch nur vorübergehend sind (38).

Somit können Individuen ohne ciHHV-6 bei der Testung von Serum während einer HHV-6-Infektion vereinzelt transiente höhere HHV-6 DNA Level als bei ciHHV-6 Trägern aufweisen (38). Ebenso können auch abhängig vom Ausmaß der Zelllyse, welche neben der Probenaufbereitung auch vom Zeitfenster zwischen Abnahme und Verarbeitung beeinflusst wird, unterschiedliche Messwerte auftreten, welche eine verlässliche Auswertung nicht ermöglichen (38). Daher ist der reine Nachweis von ciHHV-6 durch Testung von Serum oder Plasma qualitativ nicht ausreichend (38).

3.4.3 Sonstige Methoden

Haarfollikel und Nägel weisen nur bei ciHHV-6 TrägerInnen HHV-6 DNA auf und können daher als Nachweis von ciHHV-6 herangezogen werden (38, 46).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Durchführung einer *Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung Untersuchung (FISH)*, jedoch ist diese aufwändig und routinemäßig der PCR-Testung unterlegen (38). Die FISH-Untersuchung gilt als Goldstandard und wird hauptsächlich in wissenschaftlichen Arbeiten als Nachweismethode und Detektion des betroffenen Chromosoms herangezogen (57).

Sedlak *et al.* entwickelten ein *droplet digital PCR Assay (ddPCR)* um ciHHV-6-PatientInnen aus zellulären Proben durch Bestimmungen des Verhältnisses von HHV-6 zu zellulärer DNA zu identifizieren (57).

Ähnlich wie im Serum kann auch im Liquor im Fall von ciHHV-6 HHV-6 DNA nachgewiesen werden, welche ebenso durch eine Zelllyse begründet ist (25).

Ebenso wurden bei der Testung von Speichel von ciHHV-6 Trägern höhere HHV-6 DNA Level beobachtet (25).

Eine Bestätigung bei Verdacht auf ciHHV-6 kann durch Testung der leiblichen Eltern beziehungsweise der Geschwister oder durch Testung im zeitlichen Verlauf erfolgen (38). Wobei gemäß den Mendel'schen Gesetz eine negative Testung von Geschwistern ciHHV-6 nicht ausschließt.

3.4.4 Probenbündelung

In Anbetracht der geringen Prävalenz und der unklaren pathophysiologischen Rolle von ciHHV-6 ergibt sich die Notwendigkeit größerer populationsbasierter Studien (58). Da aufgrund der großen Anzahl hohe Kosten und Ressourcen benötigt werden, wendeten Hill *et al.* eine Probenbündelung an, um so die Gesamtanzahl an benötigten Testungen zu reduzieren. Die Bündelung erfolgte zu je 12 Proben bei einer erwarteten Prävalenz von einem Prozent. Wenn in einem Probenbündel hohe HHV-6 DNA Werte gemessen wurde, erfolgte die Testung der einzelnen, individuellen Proben (*siehe Abbildung 2*

Probenbündelung.). Dadurch wurden durch 580 Testungen ein Screening von fast 2500 Proben erreicht, was einer Reduktion von 77% entspricht (58).

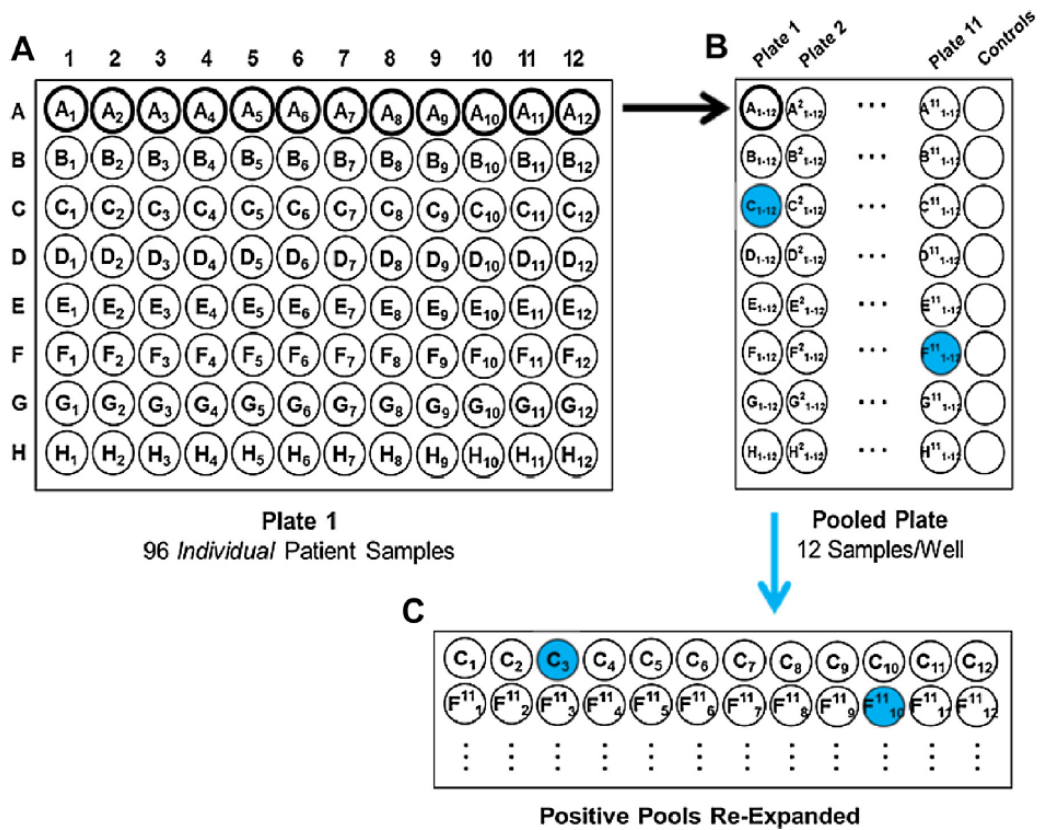


Abbildung 2 Probenbündelung.

Die Proben wurden zu je zwölf Stück zusammengefasst. Im Falle einer positiven Testung erfolgte die Testung der in dem Probenbündel enthaltenen individuellen Proben. Abbildung nach Hill et al. (58).

3.5 Klinische Relevanz

Eine Assoziation von ciHHV-6 mit einer spezifischen Erkrankung konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Die bisher einzige Untersuchung, welche eine Krankheitsentität in Zusammenhang mit ciHHV-6 untersuchte, war eine Studie mit Brustkrebspatientinnen, wobei kein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte (59).

Pellet *et al.* konnten jedoch zeigen, dass die Prävalenz in untersuchten Patientengruppen gegenüber gesunden Studienkollektiven um das 2,3-fache höher ist, sodass eine Beteiligung von ciHHV-6 in der Entstehung diverser Krankheiten theoretisch durchaus möglich ist (38, 52). ciHHV-6 konnte in einer Reihe von PatientInnen nachgewiesen werden, darunter mit *Akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*, *Burkitt Lymphom*, *Aplastische Anämie* und *DRESS* (25, 60).

Hierbei muss berücksichtigt werden, dass es sich meist um Fallberichte handelt, sodass ciHHV-6 eine zufällige Entdeckung im Rahmen einer davon unabhängigen Erkrankung darstellen kann, und ciHHV-6 selbst möglicherweise keinerlei kausalen Einfluss auf die Entstehung dieser Erkrankung hat (25).

Strenger *et al.* untersuchten ciHHV-6 TrägerInnen auf das Vorhandensein von HHV-6 spezifischer mRNA und Antigene, um eine mögliche pathophysiologische Aktivität von ciHHV-6 zu zeigen. In sieben von zehn PatientInnen mit ciHHV-6 konnten HHV-6 Antigene nachgewiesen werden und bei vier von 11 getesteten Individuen zeigte sich eine Expression von U42/U22 mRNA, wodurch eine lytische Infektion angezeigt wird. Dabei kann aber nicht sicher unterschieden werden, ob ciHHV-6 für diese verantwortlich ist oder eine exogene Infektion. Die gezeigte Virusreplikation kann jedoch einen pathophysiologischen Einfluss und damit klinische Auswirkungen haben (61).

Eine Immuntoleranz durch die aktive Virusreplikation während der Entstehung des Immunsystems konnte in weiterer Folge widerlegt werden und eine HHV-6 spezifische T-Zell Immunität bei Individuen mit ciHHV-6 gezeigt werden, welche sogar stärker ausfällt als bei Vergleichsprobanden ohne ciHHV-6. Dadurch besteht das Potential der Bildung einer Autoimmunität und damit einhergehend das Auftreten entsprechender Krankheitsbilder (62).

In den letzten Jahren wurden nun erste größere Untersuchungen veröffentlicht, welche Hinweise zur Rolle von ciHHV-6 in der Entstehung von Erkrankungen geben können und nun hier kurz dargestellt werden.

Die bisher größte untersuchte ciHHV-6 Studienpopulation basiert auf einer kanadischen Datenbank, welche neben biologischen Proben auch physiologische Parameter sowie Krankenakten, Familienanamnesen und soziodemographische Informationen beinhaltet. In den gesamt etwa 20.000 untersuchten Individuen konnten 113 (0,58%) ciHHV-6 TrägerInnen identifiziert werden. Bei diesen zeigte sich nur hinsichtlich *Angina Pectoris* eine signifikante Häufung gegenüber ciHHV-6-negativen Personen. Alle anderen der insgesamt 50 untersuchten Erkrankungen zeigten keinerlei Signifikanz. Trotz der unterschiedlichen Prävalenz der *Angina Pectoris*, war das Vorkommen von Herzinfarkten in beiden Gruppen ähnlich (52).

Diese Ergebnisse stützt auch eine bisher unveröffentlichte Studie mit rund 24000 Teilnehmern im Vereinigen Königreich, welche ebenso eine erhöhte *Angina Pectoris* Prävalenz zeigte (53).

Ein möglicher Zusammenhang von DRESS und ciHHV-6 kann aus den Studiendaten der erstgenannten kanadischen Untersuchung nicht abgeleitet werden. DRESS ist nicht als singuläre untersuchte Variable angeführt. Sowohl eine Medikamentenallergie als auch die Übergruppe der Hauterkrankungen weisen insgesamt keine signifikanten Unterschiede auf (52).

In einer prospektiven deutschen Untersuchung konnte eine HHV-6 Virusreplikation im Herzgewebe von ciHHV-6 Herzinsuffizienz-PatientInnen nachgewiesen werden. Die Symptome der 18 von insgesamt 19 ciHHV-6 PatientInnen imponierten klinisch als Myokarditis. Die Gruppe konnte zeigen, dass bei PatientInnen, welche eine antivirale Therapie erhielten, die Virusreplikation unter der Therapie verschwand und es zu einer klinischen Besserung kam. Somit könnte ciHHV-6 einen Risikofaktor für die Entstehung einer Myokarditis darstellen (63).

Ein publizierter Fallbericht zu ciHHV-6 und DRESS ist im Kapitel *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* näher angeführt.

3.6 Therapie

Eine antivirale Therapie von asymptomatischen ciHHV-6-TrägerInnen wird nach derzeitigen Stand nicht empfohlen (38). Eine Therapie kann in Betracht gezogen werden, wenn es zu einer typischen klinischen Ausprägung, welche mit einer HHV-6 Reaktivierung einhergehen kann, kommt und mögliche andere Erreger - vor allem andere Herpesviren - ausgeschlossen sind (38).

Kühl *et al.* berichteten über sechs ciHHV-6 TrägerInnen mit Herzinsuffizienz, welche durch eine Therapie mit *Ganciclovir* beziehungsweise *Valganciclovir* neben einer klinischen Besserung auch eine Reduktion viraler mRNA zeigten (63).

Bei Stammzellempfängern, deren Spender ciHHV-6-TrägerInnen waren und somit selbst HHV-6 DNA aufweisen, hat eine antivirale Therapie mit beispielsweise *Ganciclovir* oder *Foscarnet* keinerlei Einfluss auf die HHV-6 DNA Last (25).

4 Drug-reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

4.1 Einleitung

Drug-reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ist eine seltene, jedoch potentiell lebensbedrohliche Arzneimittelreaktion mit Haut- und Organbeteiligung.

Das Akronym DRESS wurde erstmals 1996 von Boquet H *et al.* eingeführt (64). DRESS stellt eine eigene Entität dar und ist von anderen schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen, welche mit einer Hautbeteiligung einhergehen und unter der Abkürzung SCAR (*severe cutaneous adverse reaction*) zusammengefasst werden, abzugrenzen (65).

Es existieren in der Literatur für das Syndrom mehrere uneinheitliche Termini und Akronyme, darunter das *Hypersensitivity syndrome* (HSS), *Drug-induced hypersensitivity syndrome* (DIHS), *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome* (AHS) oder *drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome* (DIDMOHS) (66, 67). In dieser Arbeit wurde vorwiegend der Begriff DRESS zur Darstellung der Entität verwendet.

4.2 Epidemiologie

Die genaue Inzidenz von DRESS ist unbekannt. Schätzungen gehen von einem Auftreten von DRESS bei 1 von 1000 bis 1 von 10000 Medikamentenverabreichungen in der Gesamtbevölkerung aus (68). Eine siebenjährige prospektive Studie in West-Indien zeigte eine Inzidenz von 0,9/100.000 (69). Frauen und Männer sind ungefähr gleich häufig betroffen (70, 71). Die Mortalität beträgt rund zehn Prozent (72).

4.3 Pathogenese

Die genaue Pathogenese von DRESS ist nicht vollständig geklärt (72). Das DRESS-Syndrom wird immunologisch als eine Typ-B Reaktion angesehen, welche im Gegensatz zu einer Typ-A Reaktion nicht durch die pharmakologischen Eigenschaften des Medikamentes begründet und vorhersehbar ist, sondern nur bei einer individuellen Prädisposition auftritt (66).

Mehrere Faktoren deuten auf einen immun-mediierten Mechanismus hin, da das DRESS Syndrom nur eine begrenzte Anzahl an Patienten betrifft und mit einer Eosinophilie und

einer Veränderung im lymphatischen System einhergeht. Weiters benötigt es eine Sensibilisierung und ist durch Hauttests replizierbar (72).

In Folge werden mehrere bisher bekannte Hypothesen und Beobachtungen zur Entstehung von DRESS dargestellt.

4.3.1 Hepatischer Enzymmangel

Ein möglicher zugrundeliegender Mechanismus in der Entstehung des DRESS-Syndroms liegt in einem fehlerhaften Arzneimittel-Metabolismus. So werden beispielsweise aromatische Antikonvulsiva in der Leber verstoffwechselt und in toxische Arenoxide umgewandelt, welche sodann durch die Epoxidhydrolase zu nichttoxischen Substanzen abgebaut werden (66). Genetische Mutationen, welche die Epoxidhydrolase betreffen, führen zu einer Akkumulation toxischer Metaboliten, welche immunologische Reaktionen auslösen können (72). Durch die steigende Konzentration kommt es erst nach einer gewissen Zeitspanne zur Überschreitung einer kritischen Grenze und dem Auftreten klinischer Symptome, welche die Latenz zwischen Medikamentenverabreichung und Krankheitsbeginn erklären könnte (66).

Personen mit *N-Acetyltransferase Polymorphismus*, welche sogenannte „langsame Acetylierer“ sind, haben ebenso ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines DRESS-Syndroms (73). Dies trifft besonders auf PatientInnen mit Sulfonamid-induziertem DRESS zu, bei denen es durch die langsame Verstoffwechslung zu einer Akkumulation toxischer Substanzen kommt (72).

4.3.2 Virusreaktivierung und Zusammenhang mit HHV-6

Eine Reaktivierung von Herpesviren und dem Hepatitis-A Virus ist beschrieben, wobei HHV-6 die bedeutendste Rolle zugeordnet wird (72). Insgesamt kann eine Reaktivierung von HHV-6 bei rund 50 Prozent der DRESS-PatientInnen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 3). Die Bedeutung einer HHV-6- Reaktivierung spielt auch in der Diagnostik eine Rolle, wobei hier besonders in Japan ein Fokus auf HHV-6 in der Entstehung der Erkrankung besteht und HHV-6 auch Teil der Diagnosekriterien J-SCAR ist (siehe 4.7 Diagnose).

Der genaue Zusammenhang und die Bedeutung von HHV-6 auf die Entstehung eines DRESS-Syndroms sind bisher nicht geklärt. Es existieren keine größeren Studien zu diesem Thema. Unklar ist, ob die Virusinfektion nur als Trigger für das DRESS Syndrom agiert oder dieses erst zu einer Virusreaktivierung führt (66, 74).

Özcan *et al.* konnten bei zwei PatientInnen mit DIHS von insgesamt 18 PatientInnen mit kutanen Arzneimittelreaktionen in der Hautbiopsie HHV-6 DNA nachweisen, nicht jedoch im Serum. (75)

Ishida *et al.* konnten in einer retrospektiven Auswertung in Vergleich mit TEN- und SJS-PatientInnen nur bei DRESS-PatientInnen und hier bei allen während der Akutphase zwischen zwei bis vier Wochen nach Krankheitsbeginn eine hohe HHV-6 Last nachweisen (76). Chen *et al.* konnten ebenso in Vergleich zu anderen schweren kutanen Arzneimittelreaktionen nur bei DRESS-PatientInnen eine HHV-6 Reaktivierung beobachten (77). In dieser prospektiven Untersuchung zeigte sich auch, dass DRESS-PatientInnen mit HHV-6 Reaktivierung gegenüber PatientInnen ohne Reaktivierung signifikant niedrigere proinflammatorische Zytokine und Chemokine mit Ausnahme von IFP-10 aufwiesen (77).

Studie	Jahr	Land	Gesamt	Getestet	HHV-6+	HHV-6+ %
Ahluwalia <i>et al.</i> (78)	2014	USA	29	29	4	13,79
Cacoub <i>et al.</i> (70)	2011	multinational	172	70	56	80
Ishida <i>et al.</i> (76)	2014	Japan	34	34	34	100
Kardaun <i>et al.</i> (79)	2013	multinational	117	58	21	36,21
Skowron <i>et al.</i> (80)	2015	Frankreich	45	45	7	15,56
Ramirez <i>et al.</i> (81)	2016	Spanien	64	37	10	27,03
Chen <i>et al.</i> (77)	2015	Taiwan	23	23	10	43,48
				296	142	47,97

Tabelle 3 Häufigkeit von HHV-6 bei DRESS

Shiohara *et al.* sehen in DRESS eine Reaktion eines komplexen Zusammenspiels zwischen mehreren Herpesviren, der immunologischen Antwort darauf und medikamentenspezifischen Immunreaktionen (82). Es konnte eine zeitlich zusammenhängende Reaktivierung von Herpesviren beobachtet werden, wobei es zuerst zu einer Reaktivierung von HHV6 oder EBV, gefolgt von HHV-7 und eventuell auch von CMV kommt (82). Der Theorie zufolge kommt es zum Auftreten klinischer Symptome durch eine Vermehrung von virusspezifischen und auch nicht-spezifischen T-Zellen als Reaktion auf die Reaktivierung der Viren (82).

Eine Hypothese, die das Auftreten von HHV-6 bei DRESS erklären würde, besteht darin, dass es zu einer Stimulation von T-Zellen durch das auslösende Medikament kommt. Wenn

diese T-Zellen latente Herpesviren beinhalten, kann es durch die Stimulation zu einer Reaktivierung und Replikation des Virusgenoms kommen (72). Die Möglichkeit der positiven Testung mittels *Epikutantest* oder *Lymphozytentransformationstest* (LTT) spricht für Medikament-spezifische T-Zellen als treibende Kraft des Syndroms, jedoch erklärt dies nicht alle Spezifika der Erkrankung, wie beispielsweise den verzögerten Beginn oder die Verschlechterung erst im Verlauf der Erkrankung (82).

Häufig wird besonders zu Beginn der Erkrankung eine Immunsuppression beobachtet, welche eine Virusreaktivierung begünstigen könnte (72, 83). Ein Abfall von IgG, IgA und IgM kann zu Krankheitsbeginn für einige Tage nach Absetzen des auslösenden Medikaments beobachtet werden (84). Kano *et al.* berichten, dass eine kontinuierliche Therapie mit Antikonvulsiva einen immunsupprimierenden Effekt auf B-Zellen hat und zu einer verringerten Immunglobulinproduktion führt, wodurch es bei ausgewählten Individuen zu einer HHV-6 Reaktivierung kommt (84). Ebenfalls Hinweis auf eine latente Immunsuppression gibt eine spanische Studie, welche PatientInnen mit medikament-induzierten Eosinophilie untersuchte und dabei 64 DRESS Fälle identifizierte. Bei jenen DRESS-PatientInnen, wo eine Hypogammaglobulinämie vorlag, zeigte sich auch eine HHV-6 Reaktivierung (81).

Eine weitere theoretische Grundlage stellt die Beobachtung von AIDS-PatientInnen dar, welche ein 1000-fach erhöhtes Risiko einer schweren Arzneimittelreaktion haben (85).

Mehrere Untersuchungen konnten einen schwereren und längeren Krankheitsverlauf im Fall einer HHV-6 Reaktivierung nachweisen (77, 78, 86). Klinisch zeigt sich bei einer HHV-6 Reaktivierung häufig Fieber oder eine Hepatitis (87).

Ushigome *et al.* beobachteten bei PatientInnen, welche mit Kortikosteroiden behandelt wurden, dass häufiger eine HHV-6 Reaktivierung auftrat (88).

Watanebe *et al.* berichteten erstmals über einen DRESS-Patienten, bei welchem chromosomal integriertes HHV-6 mittels FISH nachgewiesen wurde. Die Symptomatik begann bei dem Patienten 2,5 Monate nach Therapiebeginn mit Carbamazepin. Sechs Wochen nach Krankheitsbeginn kam es zu einem Anstieg von HHV-6 IgG, während es keinerlei IgM Veränderung gab, was auf eine HHV-6 Reaktivierung hindeutete. Die durchgeführten DNA Untersuchungen aus dem Serum und dem Vollblut zeigten

durchgehend eine hohe HHV-6 DNA Last. Deshalb erfolgte eine Abklärung auf das Vorliegen von chromosomal integriertem HHV-6, welche positiv war.

Eine orale Therapie mit 20mg *Prednisolon* täglich zeigte keine Wirkung, weshalb eine Steigerung auf 60mg täglich erfolgte und zusätzlich *intravenöse Immunglobuline* (IVIg) verabreicht wurden und zur Rekonvaleszenz führten. Ein nach der Abheilung durchgeführter Epikutantest auf *Carbamazepin* war positiv (60). Der publizierte Fall ist bisher der einzig dokumentierte DRESS-Patient bei dem HHV-6 chromosomal integriert vorlag.

4.3.3 Genetische Prädisposition

Individuen mit spezifischen *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-Typen weisen eine Prädisposition für die Entstehung eines DRESS-Syndroms auf, wenn diesen bestimmte auslösende Substanzen verabreicht werden (72). Es wird angenommen, dass es zur Interaktion der Substanz und dem jeweiligen HLA und konsekutiv zur Präsentation an naive T-Zellen kommt, wodurch eine Immunreaktion ausgelöst wird (72).

Beim *Abacavir-induzierten DRESS* konnte HLA-B*5701 mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht werden (72). Es konnte gezeigt werden, dass es bei diesem HLA-Typ bei Gabe von *Abacavir* zur Aktivierung von zytokin-produzierenden, zytotoxischen CD8-positiven T-Zellen kommt (66). Eine HLA-Bestimmung vor Verabreichung diverser Medikamente wird bereits empfohlen, unter anderem eben auch bei HLA-B*5701 vor der Gabe von *Abacavir* (66). Ebenso sind bereits weitere HLA-Typen als Risikofaktoren bekannt, wie beispielsweise HLA-A*3101 bei der Gabe von *Carbamazepin* (72).

4.4 Auslösende Medikamente

Es existiert eine Vielzahl an Medikamenten, welche als Auslöser für das DRESS Syndrom beschrieben sind. Diese sind nicht auf eine einzelne Substanzklasse beschränkt. Das am häufigsten beschriebene Medikament ist *Carbamazepin* (72). Tabelle 4 listet eine Reihe häufiger DRESS-induzierender Medikamente in Zusammenschau mit Medikamenten, welche HHV-6 reaktivieren können, auf.

Bei einer neuerlichen Verabreichung kann es zu einem Wiederauftreten von DRESS innerhalb von Stunden bis Tagen führen (79).

Substanzgruppe	DRESS-auslösende Medikamente	HHV-6 reaktivierende Medikamente
<i>Antiepileptika</i>	Carbamazapin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure, Zonisamid	Carbamazapin, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure, Zonisamid
<i>Antimikrobiell</i>	Ampicillin, Cefotaxim, Cotrimoxazol, Dapson , Ethambutol, Isoniazid, Linezolid, Metronidazol, Minocyclin , Pyrazinamid, Chinin, Rifampicin, Sulfasalazin, Streptomycin, Vancomycin	Amoxicillin, Cotrimoxazol, Dapson, Minocyclin, Sulfasalazin, Vancomycin
<i>Antiviral</i>	Abacavir, Nevirapin, Zalcitabin	
<i>Antidepressiv</i>	Bupropion, Fluoxetin	
<i>Antihypertensiv</i>	Amlodipin, Captopril	
<i>NSAR</i>	Celecoxib, Ibuprofen	Ibuprofen , Naproxen
<i>Sonstige (inkl. anderer chemischer Verbindungen)</i>	Allopurinol , Erythropoietin, Mexiletin, Ranitidin	Allopurinol , Hydrocortison, Mexiletin, Natriumbutyrat, Phorbol-12-myristat-13-acetat, Trichostatin A, Trichlorethylen

Tabelle 4 Gegenüberstellung von DRESS-auslösenden und HHV-6 reaktivierenden Medikamenten.

Übereinstimmungen sind fett markiert. HHV-6 Reaktivierung wurde teilweise nur in-vitro beobachtet. Adaptiert nach Pellet et al. und Husein et al. (38, 72)

4.5 Klinik

Die klinische Präsentation von PatientInnen mit DRESS-Syndrom ist sehr variabel. Kardinalsymptome, welche an ein DRESS-Syndrom denken lassen sind neben einer der in Tabelle 4 aufgelisteten Substanzen, eine Beteiligung der Haut und ein oder mehrere betroffene innere Organe, laborchemische Auffälligkeiten wie eine Eosinophilie, sowie hohes Fieber über 38,5°C.

Die Symptome treten meist 2 – 8 Wochen nach der Einnahme der auslösenden Substanz auf (66). Ein von Cacoub *et al.* durchgeführter Literaturreview mit 172 an DRESS erkrankten PatientInnen zeigte einen Median von knapp 4 Wochen (70). Zu einer deutlichen Besserung kommt es meist innerhalb von 14 Tagen nach Absetzen des auslösenden Medikamentes (66).

Bevor es zum Auftreten kutaner Hautveränderungen kommt, geht oft eine Phase mit Juckreiz und Fieber mit bis zu 40°C voraus (72). In über 70% sind Hautveränderungen zu beobachten, welche jedoch sehr variabel sein können (66). Häufig kommt es zum Auftreten eines Exanthems, welches makulopapulös oder urtikariell imponiert (67). Auch das Auftreten von Blasen, Pusteln und Purpura ist beschrieben (67, 72). Das Exanthem beginnt häufig im oberen Bereich des Körpers mit einer Beteiligung des Gesichts, der oberen Extremität oder

des oberen Teil des Rumpfes und breitet sich dann nach kaudal aus und kann bis zur Erythrodermie führen. Auch Schleimhautbeteiligungen wie eine Cheilitis, Schleimhauterosionen, geröteter Rachen oder vergrößerte Tonsillen sind möglich. Die Handflächen und Fußsohlen sind zumeist frei von Effloreszenzen. Bei ungefähr 25 - 76% der Patienten kommt es zum Auftreten einer Gesichtsschwellung (70, 72, 79).

Eine multiple systemische Beteiligung ist möglich, wobei die Leber das am häufigsten betroffene Organ dargestellt (70, 71, 89). Zumeist zeigt sich die Beteiligung anhand einer Erhöhung der Leberparameter oder einer Hepatomegalie. Weitere mögliche betroffene Organe: Niere, Milz, Lunge, selten auch Herz, ZNS oder Pankreas (70). Vereinzelt sind für auslösende Substanzen auch häufigere spezifische Organbeteiligungen beschrieben, so ist Allopurinol beispielsweise oft für eine Nierenbeteiligung verantwortlich (89).

In etwa der Hälfte der Patienten kommt es zu einer Lymphadenopathie, welche bereits vor dem Auftreten kutaner Symptome bestehen kann (70, 79).

Die namensgebende Eosinophilie muss nicht zwangsmäßig vorhanden sein beziehungsweise wird diese häufig nicht festgestellt, wobei auch hier eine weite Variabilität in Abhängigkeit von der auslösenden Substanz besteht (89). Während beispielsweise bei *Carbamazepin* eine Eosinophilie in rund 70% der Fälle auftritt, sind es bei *Lamotrigin* nur 17% und *Abacavir* rund 12% der Fälle (89). Die Eosinophilie könnte eine Rolle in der Beteiligung von Organen spielen, da eosinophile Granula toxisch für viele Gewebe sind (72).

Weitere laborchemische Veränderungen können eine Leukozytose oder das Auftreten von atypischen Lymphozyten sein.

Tachykardie, Leukozytose, Tachypnoe, Koagulopathie, gastrointestinale Blutungen und SIRS waren in einer retrospektiven Untersuchung von Wei *et al.* mit einem schlechteren Outcome assoziiert (90).

4.6 Histologie

Hautbiopsien zeigen häufig eine spongiotische Dermatitis mit einem oberflächlichen perivaskulären lymphozytischen Infiltrat (91). Das Infiltrat ist prinzipiell dichter als bei anderen Medikamentenreaktionen (72). Extravasal können Erythrozyten und Eosinophile vorkommen (72). Vereinzelt führen knotige, entzündliche Infiltrate mit atypischen Lymphozyten zu einem lymphomartigen Aspekt (66). Walsh *et al.* konnten bei einem

kleinen Anteil an untersuchten PatientInnen nekrotische Keratinozyten und Basalzellvakuolisierung ähnlich wie bei einem *Erythema multiforme* beobachten (91).

Die untersuchten Histologien von betroffenen inneren Organen sind häufig unspezifisch, wobei in geschädigtem Gewebe oftmals eine Ansammlung von Eosinophilen nachweisbar ist. Betroffene Lymphknoten zeigen entweder bei erhaltener Architektur eine *benigne lymphoide Hyperplasie* oder ein *Pseudolymphoma* mit nicht intakter Architektur mit polymorphem Infiltrat (72).

4.7 Diagnose

Die Diagnose eines DRESS-Syndroms erfolgt klinisch nach Ausschluss anderer möglicher Auslöser in Zusammenschau mit vorliegenden Laborergebnissen (66, 70).

Die Identifikation des auslösenden Medikaments kann sich schwierig gestalten, da zwischen Verabreichung und dem Auftreten von Symptomen mehrere Wochen beziehungsweise vereinzelt auch Monate liegen können (66, 89) .

Differentialdiagnostisch kommen andere Medikamenten-induzierte Hauterkrankungen wie *Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, die *toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*, die *akute generalisierte exanthematische Pustulose* oder eine *exfoliative Dermatitis* in Betracht, welche sich klinisch überlappen können (92).

4.7.1 Testung

Mögliche Untersuchungen zur Bestimmung der auslösenden Substanz sind ein *Epikutantest* oder ein *Lymphozytentransformationstest*.

Ein *Epikutantest* sollte zwei bis sechs Monate nach Abheilung durchgeführt werden (92). Dieser erfolgt durch Auftragung der Substanzen in einer nicht-irritativen Konzentration auf die Haut (93). Durch Aktivierung von medikament-spezifischen T-Zellen, welche als Effektorzellen agieren, und dem Einwandern von Entzündungszellen kommt es zu einer lokalen Entzündungsreaktion (92). Jedoch tritt nur bei einem Teil der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktion eine Hautreaktion auf (93). Das Testergebnis beziehungsweise die Interpretation ist teilweise schwierig, es existieren auch keinerlei einheitliche Standards. Das Ergebnis kann beispielsweise stark von der jeweils getesteten Substanz sowie der Konzentration abhängen (92).

Als in-vitro Untersuchung steht ein *Lymphozytentransformationstest (LTT)* zur Testung von antigenspezifischen T-Lymphozyten zur Verfügung, welcher jedoch auf Speziallabore

beschränkt ist (66). Die Sensitivität des Tests beträgt zwischen 60-70% und die Spezifität mindestens 85% (92). Die Ergebnisse variieren abhängig vom Zeitpunkt der Testung in Relation zum Krankheitsgeschehen. So treten während der Akutphase häufig falsch-negative Ergebnisse auf (92). Dies kann jedoch differentialdiagnostisch verwertet werden, da der Test beim SJS oder TEN in der Frühphase positiv ist (66). Der LTT sollte prinzipiell zwischen 5-8 Wochen nach Krankheitsbeginn durchgeführt werden (92).

4.7.2 Diagnosekriterien

Die ursprünglichen Richtlinien zur Diagnose eines DRESS Syndroms stammen von Bocquet *et al.*, welche neben der kutanen Beteiligung auch hämatologische und systemische Veränderungen aufweisen (64, 70).

Aktuell sind besonders zwei Diagnosekriterien etabliert, der japanische J-SCAR und der multinationale RegiSCAR (94).

Die vorliegenden Kriterien des *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR)* umfassen sieben Punkte und beinhalten im Gegensatz zum RegiSCAR die HHV-6 Reaktivierung (95). Diese wurden 2006 auf Basis einer japanischen Konsensusgruppe geschaffen. Kriterien eines atypischen DRESS sind beim J-SCAR ein makulopapulöser Ausschlag, Fieber, länger als 2 Wochen dauernde Symptome nach Absetzen des auslösenden Medikamentes, eine Organbeteiligung wie beispielsweise der Leber oder Niere und Leukozytenanomalien. Kommen zu diesen fünf Kriterien noch eine Lymphadenopathie sowie eine HHV-6 Reaktivierung dazu, liegt ein typisches DRESS-Syndrom vor (95).

Das *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR)* stammt von einer multinationalen Studiengruppe, welche sich neben DRESS auch mit weiteren kutanen Arzneimittelreaktionen wie dem *Stevens-Johnson Syndrom* beschäftigt. Seit 2003 werden prospektiv wahrscheinliche DRESS-Fälle gesammelt und analysiert (79). Dazu wurden einerseits die Einschlusskriterien veröffentlicht, um potentielle Fälle zu identifizieren, sowie die Validierungskriterien zur Diagnosesicherung (96). Fälschlicherweise wurden in der Literatur vereinzelt die Einschlusskriterien als RegiSCAR veröffentlicht (96).

Die Validierungskriterien werden auch als *Kardaun-Score* referenziert (66, 80). Eine Virusbeteiligung wie durch EBV, CMV, HHV-6 oder HHV-7 hat keinen Einfluss auf den Score (96). Tabelle 5 zeigt das Punkteschema des Scores.

Es können zwischen -4 und 9 Punkten erreicht werden. Folgende Beurteilungen können abhängig von dem errechneten Gesamtscore erreicht werden (97):

- Weniger als 2 Punkte: no case
- 2–3 Punkte: possible case
- 4–5 Punkte: probable case
- Mehr als 5 Punkte: definite case

SCORE	-1	0	1	2	min	max
Fieber $\geq 38.5^{\circ} \text{C}$	Nein/U	Ja			-1	0
Vergrößerte Lymphknoten		Nein/U	Ja		0	1
Eosinophilie						
Eosinophile		Nein/U	700-1499/ μl	$\geq 1500/\mu\text{l}$	0	2
Eosinophile, wenn Leukozyten <4000			10-19.9%	$\geq 20\%$		
Atypische Lymphozyten		Nein/U	Ja		0	1
Hautbeteiligung						
Ausbreitung (% Körperoberfläche)		Nein/U	>50%		-2	2
Ausschlag deutend auf DRESS	Nein	U	Ja			
Biopsie deutend auf DRESS	Nein	Ja/U				
Organbeteiligung *						
Leber		Nein/U	Ja			
Niere		Nein/U	Ja			
Lunge		Nein/U	Ja		0	2
Muskel/Herz		Nein/U	Ja			
Pankreas		Nein/U	Ja			
Andere(s) Organe		Nein/U	Ja			
Dauer ≥ 15 Tage	Nein/U	Ja			-1	0
Evaluierung anderer potentieller Ursachen						
ANA						
Blutkultur						
Serologie for HVA/ HVB/ HVC Chlamydia- / Mycoplasma pneumoniae					0	1
Weitere Serologie/PCR						
Wenn keine positiv and ≥ 3 der obengenannten negativ			Ja			
TOTAL SCORE					-4	9
U = Unbekannt/nicht klassifizierbar						
* Nach Ausschluss anderer Erklärungen: 1 = 1 Organ, 2 = ≥ 2 Organe						

Tabelle 5 Kardaun-Score.

Abhängig von der klinischen Ausprägung werden Punkte hinzugefügt oder abgezogen, wobei für die jeweilige klinische Gruppe immer ein minimaler und maximaler Wert angegeben ist (97)

4.8 Therapie

Die wichtigsten Bestandteile der Therapie von DRESS sind das Absetzen des vermeintlich auslösenden Medikamentes, sowie eine Kortikosteroid-Therapie. Weiters sollte eine supportive Therapie eingeleitet werden (92).

In leichten Fällen kann ein topisches Kortikosteroid neben H1-Antihistaminika und Emollientien angewendet werden (66). Bei moderater und schwerer Haut- beziehungsweise Organbeteiligung ist eine systemische Kortikosteroidgabe notwendig (66).

Eine systemische Kortikosteroid-Therapie führt zu einer signifikanten klinischen und laborchemischen Verbesserung innerhalb weniger Tagen. Eine orale Steroidtherapie mit *Prednisolon* sollte mit 1 - 1,5 mg/kg Körpergewicht/Tag eingeleitet werden (66). Sollte es zu keiner klinischen Verbesserung kommen, kann *Methylprednisolon* intravenös 30 mg/kg Körpergewicht für insgesamt drei Tage verabreicht werden (92). Die durch die Kortikosteroid-Therapie induzierte Immunsuppression kann jedoch eine Virusreaktivierung begünstigen (92).

Die empirische Gabe von Antibiotika wird nicht empfohlen, ebenso nicht die Gabe von antiinflammatorischen Substanzen in der Akutphase des DRESS, da es zu einer Kreuzreaktivierung zwischen den Substanzen kommen kann. Als supportive Therapie können unter anderem Antipyretika oder topische Steroide angewendet werden (92).

Weitere Therapieoptionen, insbesondere beim Nicht-Ansprechen auf Kortikosterioide sind die Gabe von *intravenösen Immunglobulinen (IVIG)*, eine *Plasmapherese* zur beschleunigten Elimination toxischer Metaboliten, sowie weitere immunsuppressive Medikamente wie *Cyclosporin*, Interferone oder ähnliches (66, 92).

Durch die Gabe von IVIG als Therapie von DRESS konnte vereinzelt ein positiver Effekt beobachtet werden (92). Als zugrundeliegender Mechanismus wird die Aufstockung des niedrigen Immunglobulin-Spiegels gesehen, wodurch sich einerseits eine antiinflammatorische Wirkung und andererseits auch eine protektive Wirkung gegen eine HHV-6 Infektion ergibt (98). Eine Monotherapie mit IVIG wird derzeit nicht empfohlen (92).

Beim Nachweis einer deutlichen Virusreaktivierung können gemäß einer französischen Konsensgruppe antivirale Medikamente wie Ganciclovir additiv gegeben werden (92).

5 Material und Methoden

5.1 Zielsetzung

Ziel der Untersuchung war der Nachweis der Prävalenz von ciHHV-6 bei PatientInnen mit DRESS. Abhängig von der Prävalenz könne so einerseits ciHHV-6 als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von DRESS ermittelt werden, andererseits sich daraus ein Hinweis ob der möglichen Kausalität von HHV-6 in der Krankheitsentstehung ergeben.

Mit dem Wissen um die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von ciHHV-6 kann der Faktor ciHHV-6 in der Diagnostik berücksichtigt werden und so eine durchgeführte HHV-6 Diagnostik effektiver bewertet und die Therapie gegebenenfalls angepasst werden.

5.2 PatientInnenauswahl

Es wurden für diese Untersuchung alle PatientInnen mit der Freitextdiagnose „DRESS“, die im Landeskrankenhaus Graz im Zeitraum zwischen 2005 – 2014 behandelt wurden, herangezogen. Die Daten wurden über eine zentrale Abfrage von Medocs, dem medizinischen Dokumentationssystem des Landeskrankenhaus Graz, generiert. Dazu wurden individuelle Informationen zur Krankheitsentstehung, Symptomatik, Krankheitsverlauf und epidemiologische Daten abgefragt.

5.3 Ethikvotum

Die Untersuchung fand im Rahmen der Studie „Prävalenz von ciHHV-6 bei ausgewählten HHV-6-assoziierten, immunologischen Krankheitsbildern“ statt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz mit 15.09.2014 genehmigt (EK-Nr. 1402/2014).

5.4 Kontaktaufnahme

Die Kontaktdaten der PatientInnen wurden über die im Informationssystem vorhandenen Kontaktdaten abgerufen. Die PatientInnen beziehungsweise die Erziehungsberechtigten wurden telefonisch kontaktiert, die Studie erläutert und bei Zustimmung die vorgefertigten Unterlagen postalisch zugesendet. Neben der entsprechenden Einwilligungserklärung wurde zusätzlich eine bildliche Anleitung zur richtigen Entnahme der Haarwurzel mitversendet.

5.5 Material

Der Nachweis von ciHHV-6 wurde durch die Testung von Haarwurzeln erbracht. Die Entnahme der Haarwurzel erfolgte durch die PatientInnen selbst mithilfe der beigelegten bildlichen Anleitung. Es wurde um die Entnahme von drei bis vier Haarwurzeln gebeten. Die gewonnenen Haarwurzeln wurden in einem Mikroreaktionsgefäß gelagert und direkt an das Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien versendet.

5.6 Testung

Die Testung der Haarwurzeln erfolgte durch das Department für Virologie der Medizinischen Universität Wien mit der Durchführung einer quantitativen PCR auf HHV-6. Um falsch negative Befunde auszuschließen, welche beispielsweise durch eine fehlerhafte Entnahme der Haarwurzel entstehen können, wurde das Probenmaterial auch auf das Vorliegen von humaner DNA getestet.

6 Ergebnisse

6.1 PatientInnenkollektiv

Im Zeitraum von 2005 - 2014 wiesen 23 PatientInnen eine in Medocs dokumentierte Diagnose „DRESS“ auf. Vier der PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme bereits verstorben.

Insgesamt elf Personen (5 Frauen, 6 Männer) stimmten der Teilnahme an der Studie zu.

Das durchschnittliche Alter bei der stationären Aufnahme betrug 45,9 Jahre (10,4 -75,1; Median 45,0 Jahre).

Zwei PatientInnen wurden initial ambulant auf der Univ.-Klinik für Dermatologie und Venerologie behandelt, jedoch im weiteren Verlauf ebenso stationär aufgenommen.

Die genaue Latenzzeit zwischen Medikamenteneinnahme und dem Auftreten von Symptomen konnte aufgrund häufiger unspezifischer Angaben nicht untersucht werden.

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug 13,1 Tage (5 – 29; Median 11 Tage).

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die untersuchten PatientInnen.

Pat ID	Alter	Grunderkrankung	Medikament	Latenz	Serologie		HHV-6		Anmerkung	Kardaus-Score	
					PCR	Interpretation	Score	Beurteilung			
1	10,4	Polyneuropathie	Carbamazepin	17 Tage	IgG neg.-> pos., IgM pos.	schwach positiv	Serokonversion	M. pneumoniae positiv	7	definite	
2	42,3	Bandscheiben Operation	Ibuprofen	1 Tag	nd	nd	-		4	probable	
3	45,0	Rektumkarzinom	Amoxicillin/ Clavulansäure Valaciclovir, Gadoteridol	unklar	nd	NNB	Kein Hinweis auf akute Infektion	VZV-Infektion	6	definite	
4	41,9		Allopurinol	unklar	IgG pos., IgM neg.	nd	Abgelaufene Infektion		7	definite	
5	70,2		Allopurinol	3 Wochen vor Symptomen	nd	nd	-		6	definite	
6	21,3	Angina tonsillaris	Amoxicillin/ Clavulansäure Mefenaminsäure	4 Tage	IgG pos., IgM neg.	nd	Abgelaufene Infektion	EBV-Infektion	2	possible	
7	75,1		Allopurinol	unklar	nd	nd	-		8	definite	
8	72,3	Knie-TEP. St.p. Explantation	Rifampicin	31 Tage	nd	nd	-		6	definite	
9	31,7	St.p. Tuboovarial- abszess	Piperacillin/ Tazobactam, Ciprofloxacin, Metamizol	Ciprofloxacin(7d) PipTaz (22d) Metamizol (19d)	IgG grenzwertig/ neg., IgM neg.	pos. < NWG	Kein Hinweis auf akute Infektion		7	definite	
10	46,0		Allopurinol	2-3 Wochen	IgG <64, IgM neg.	nd			9	definite	
11	48,8	Mb. Basedow	Thiamazol	28 Tage	IgG pos., IgM neg.	nd	Abgelaufene Infektion		5	probable	

Tabelle 6 Übersicht über die untersuchten PatientInnen.

nd = nicht durchgeführt; NNB = nicht nachweisbar; NWG = Nachweisgrenze

6.2 Auslösende Medikamente

Das am häufigsten für die Entstehung des Syndroms beschriebene Medikament war *Allopurinol* (n=4). Bei drei PatientInnen konnte kein singulärer Auslöser erhoben werden, weshalb in der Gesamtbetrachtung mehrere Substanzen differentialdiagnostisch in Betracht kommen. Die bei einem Patienten dokumentierten Medikamente *Valaciclovir* und *Gadoteridol* (Pat. Nr. 3) wurden in die Diagnose miterfasst, jedoch als insgesamt unwahrscheinlich bezeichnet. *Allopurinol*, welches häufig für eine Nierenbeteiligung verantwortlich ist (72), führte bei einem Patienten zu einer renalen Verschlechterung (Pat. Nr. 10). Die auslösenden Medikamente sind in Tabelle 7 gelistet.

Medikament	Anzahl der Fälle		Gesamt
	alleiniger potentieller Auslöser	multiple potentielle Auslöser	
<i>Allopurinol</i>	4		4
<i>Thiamazol</i>	1		1
<i>Rifampicin</i>	1		1
<i>Amoxicillin/Clavulansäure</i>		2	2
<i>Mefenaminsäure</i>		1	1
<i>Gadoteridol</i>		1	1
<i>Valaciclovir</i>		1	1
<i>Carbamazepin</i>	1		1
<i>Ibuprofen</i>	1		1
<i>Piperacillin/Tazobactam</i>		1	1
<i>Ciprofloxacin</i>		1	1
<i>Metamizol</i>		1	1
Gesamtanzahl	8	8	<u>16</u>

Tabelle 7 Auslösende Medikamente

6.3 Klinik

Klinisch präsentierten sich zehn PatientInnen mit einem makulopapulösen Ausschlag, ein Patient wurde als rein erythrodermatisch beschrieben (Pat. Nr. 6).

Der Nachweis einer Beteiligung innerer Organe erfolgte retrospektiv vorwiegend laborchemisch angelehnt an die Vorgaben des Kardaun-Scores (79). So wurden beispielsweise zwar bei vier PatientInnen eine Lymphadenopathie diagnostiziert und dokumentiert, jedoch nur bei zwei PatientInnen waren diese gemäß Kardaun-Scores an zwei verschiedenen Regionen vorhanden.

Das am häufigsten betroffene innere Organ war die Leber konkordant zur Literatur (70, 72). Eine Leberwerterhöhung konnte bei zehn PatientInnen nachgewiesen werden. Bei einem Patienten zeigte sich sonographisch auch eine Hepatomegalie (Pat. Nr. 1).

Bis auf einen Patienten (Pat. Nr. 6) wiesen alle eine Eosinophilie auf. Bei einer Patientin wurde diese in einem externen Spital dokumentiert, bei der stationären Aufnahme am Universitätsklinikum Graz waren die Eosinophilen wieder im Normbereich (Pat. Nr. 11).

Das weitere bedeutende Leitsymptom von DRESS, Fieber $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, war bei acht von zehn PatientInnen vorhanden. Bei einer Patientin konnten keine Angaben eruiert werden (Pat. Nr. 5). Bei einer weiteren Patientin wurde Fieber in einem externen Krankenhaus dokumentiert, jedoch in Graz nicht mehr festgestellt (Pat. Nr. 11). Aufgrund der fehlenden Angabe der Höhe wurde die Angabe nicht berücksichtigt.

Eine Biopsie wurde nur bei zwei PatientInnen durchgeführt. Bei Pat. Nr. 3 zeigte sich eine neutrophile Follikulitis und bei Pat. Nr. 11 in erster Linie eine lymphomatoide Arzneireaktion.

Bei Pat. Nr. 3 erfolgte eine weiterführende parasitologische Abklärung. Es zeigte sich nach dem stationären Aufenthalt eine positive *Toxocara*-Serologie und weiters konnte *Giardia lamblia* mikroskopisch im Stuhl nachgewiesen werden. Der Fall wurde von Wutte et al. publiziert. Ob die Toxokarose für das DRESS-Syndrom verantwortlich beziehungsweise klinisch als solche imponierte oder der Patient ein beides erkrankte blieb ungeklärt (99).

Klinik mit betroffenen Organen		
<i>Haut</i>	11	100,00%
<i>Leber</i>	10	90,91%
<i>Niere</i>	3	27,27%
<i>Herz</i>	2	18,18%
<i>Pankreas</i>	2	18,18%
<i>Eosinophilie</i>	10/11	90,91%
<i>Lymphadenopathie</i>	2/10	20,00%
<i>Fieber</i>	8/10	80,00%
<i>Atypische Lymphozyten</i>	10/10	100,00%

Tabelle 8 Klinisch betroffene Organe und Ausprägungen

6.4 Virologische Diagnostik

6.4.1 HHV-6

Bei insgesamt sieben PatientInnen wurde eine virologische Diagnostik auf HHV-6 durchgeführt.

Eine HHV-6 Serologie erfolgte bei fünf PatientInnen, wobei sich HHV-6 IgM bei vier PatientInnen negativ zeigte. Nur bei einem 10-jährigen Patienten konnte HHV IgM positiv getestet werden (Pat. Nr. 1). HHV-6 IgG war bei vier PatientInnen positiv und bei einem negativ. Eine Kontrollserologie wurde nur bei zwei PatientInnen (Pat. Nr. 1 und 9) durchgeführt, sodass in den anderen Fällen eine Serokonversion nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine HHV PCR wurde bei vier PatientInnen durchgeführt, wobei je einmal ein schwach positives beziehungsweise positiv unter der Nachweisgrenze ($2.5E+02$ - $1.3E+06$ cop/ml), sowie bei zwei PatientInnen ein negatives Ergebnis vorlag.

Bei jenem 10-jährigen Patienten mit positiven HHV-6 IgM zeigte sich HHV-6 in der PCR schwach positiv, welche jedoch nicht in der Akutphase, sondern einen Tag vor der stationären Entlassung durchgeführt wurde. In diesem Fall konnte auch eine Serokonversion von IgG beobachtet werden, IgM war während der drei Untersuchungen durchgehend positiv.

Somit zeigte sich bei einem von sieben PatientInnen, bei denen eine Diagnostik auf HHV-6 durchgeführt wurde, ein Hinweis auf eine HHV-6 Infektion.

6.4.2 EBV

In der bei sieben PatientInnen durchgeführten EBV Diagnostik wiesen zwei PatientInnen (Pat. Nr. 6 und 9) ein positives EBV IgM und alle ein positives IgG auf. Eine PCR wurde bei drei PatientInnen zusätzlich durchgeführt, wobei sich diese bei einer Patientin mit positivem IgM nicht nachweisbar (Pat. Nr. 9), bei den anderen PatientInnen einmal schwach positiv (Pat. Nr. 1) und einmal mit $5,9 \cdot 10^2$ Kopien/ml positiv zeigte (Pat. Nr. 6).

In letzterem Fall lag mit einem positiven IgM, IgG und positiver PCR ein Hinweis auf eine EBV Infektion vor. Als auslösende Medikamente wurden Amoxicillin/ Clavulansäure und Mefenaminsäure erhoben. Trotz der Möglichkeit eines „amoxicillin rash“ wurde ein DRESS diagnostiziert. In der retrospektiven Auswertung der vorliegenden Daten wurde der Patient anhand des Kardaun-Scores von 2 als ein „möglicher“ Fall eingestuft.

6.4.3 CMV

Bei sechs PatientInnen erfolgte eine Testung auf CMV, wobei sich bei keiner/keinem ein Hinweis auf eine Infektion beziehungsweise Reaktivierung fand. Einzig ein Patient wies ein positives IgG bei negativem IgM auf. (Pat. Nr. 1)

6.4.4 VZV

Eine VZV-Diagnostik wurde bei vier PatientInnen durchgeführt. Ein Patient (Pat. Nr. 3) zeigte nach anfänglichem negativem IgM bei einer Kontrolle nach sieben Tagen eine Serokonversion.

Herpesvirus	n	IgM+	IgG+	PCR	KBR
HHV-6	7	1/5 (20%)	4/5 (80%)	0/4* (0%)	
EBV	7	2/5 (40%)	7/7 (100%)	1/3** (33%)	
CMV	6	0/4 (0%)	0/4 (0%)		0/4 (0%)
VZV	4	1/4 (25%)	4/4 (100%)		
*1x pos<NWG, 1x schwach positiv					
**1x schwach positiv					

*Tabelle 9 Ergebnisse der Herpesviren-Diagnostik
pos<NWG: positiv unter der Nachweisgrenze*

6.5 Kardaun-Score

Jeder Patient/jede Patientin wurde anhand der vorliegenden Daten nach den von Kardaun et al. beschriebenen Diagnosekriterien retrospektiv beurteilt (97). Dabei zeigte sich ein Fall als „possible case“. Hier handelte es sich um Pat. Nr. 6, bei welchem eine EBV-Infektion zusätzlich diagnostiziert wurde. Zwei Fälle konnten als „probable case“ und acht Fälle als „definite case“ klassifiziert werden (Tabelle 10). Der zu den jeweiligen PatientInnen gehörende Wert ist in Tabelle 6 gelistet.

Kardaun Score	
no case	0
possible case	1
probable case	2
definite case	8

Tabelle 10 Aufschlüsselung der bei den PatientInnen ermittelten Kardaun-Scores

6.6 Testung auf ciHHV-6

In allen eingesendeten Haarwurzelpollen konnte HHV-6 nicht nachgewiesen werden. Die durchgeführten Kontrolluntersuchungen auf humane DNA waren allesamt positiv, sodass eine Beurteilung bezüglich ciHHV-6 möglich ist.

Somit zeigte sich, dass kein Patient/ keine Patientin TrägerIn von chromosomal integriertem HHV-6 ist.

7 Diskussion

Beim chromosomal integriertem Herpesvirus Typ 6 kommt es durch die Integration der HHV-6 DNA in die Telomere der Keimbahnzellen zu einer vertikalen Übertragung gemäß den Mendel'schen Gesetzen. Betroffene Nachkommen weisen in allen kernhaltigen Zellen HHV-6 auf. Dieses Phänomen konnte bisher mit keiner spezifischen Krankheitsentität assoziiert werden (38).

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ist eine seltene, jedoch lebensbedrohliche Arzneimittelnebenwirkung, die ein weites klinisches Spektrum aufweist und bei der eine verlässliche Diagnose vereinzelt schwierig ist. Die genaue Ursache ist unbekannt, eine Reaktivierung von HHV-6 wird regelmäßig beschrieben, jedoch ist unklar, ob hier ein kausaler Zusammenhang besteht (76, 78, 84, 85).

Ein publizierter Fallbericht über einen japanischen DRESS-Patienten, bei welchem ciHHV-6 nachgewiesen wurde, sowie das Wissen, dass eine Reihe von DRESS auslösenden Medikamenten ebenso fähig sind HHV-6 zu reaktivieren (siehe Tabelle 4), führten zur Idee einen Zusammenhang zwischen ciHHV-6 und DRESS zu untersuchen (38, 60).

Methodenwahl

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden PatientInnen, die zwischen 2005 und 2014 am LKH Universitäts-Klinikum Graz aufgrund eines DRESS Syndroms behandelt wurden, auf das Vorliegen von chromosomal integriertem HHV-6 untersucht.

Eine wissenschaftliche longitudinale Untersuchung von ciHHV-6-TrägerInnen in Bezug auf die Entwicklung eines DRESS-Syndroms als Nachweis eines Zusammenhangs dieser beider Phänomene sowie der Ermittlung von zusätzlichen Risikofaktoren ist aufgrund der geringen Anzahl der diagnostizierten ciHHV-6 TrägerInnen und der Seltenheit von DRESS nach derzeitigen Stand effektiv nicht möglich. Diese ergibt sich aus den folgenden Grundüberlegungen:

- 1) Durch die Notwendigkeit der Identifikation ciHHV-6 TrägerInnen reduziert sich die Anzahl möglicher Probanden, die für eine solche Untersuchung in Frage kämen, einerseits auf jenen Anteil von rund 1% der Gesamtbevölkerung, die nach bisherigen Daten ciHHV-6 aufweisen.

2) Andererseits müssen die identifizierten Personen ein mit DRESS-assoziiertes Medikament verschrieben beziehungsweise eingenommen haben.

3) Zusätzlich müssten - sofern notwendig - weitere mögliche Einflussfaktoren beziehungsweise Prädispositionen, welche zur Entstehung eines DRESS Syndroms führen, bei den Probanden bestehen. Diese weiteren Einflussfaktoren begründen auf der Annahme, dass nicht alle ciHHV-6 TrägerInnen, welche mit einem entsprechenden Trigger konfrontiert werden, auch ein DRESS Syndrom entwickeln.

Während bei der Gesamtbevölkerung – ohne Berücksichtigung des Vorliegens von ciHHV-6 - die Inzidenz von DRESS etwa 1 Fall pro 1000 - 10000 Medikamentenverschreibungen beträgt (70), kann rein für ciHHV-6 positive Personen keine Aussage getroffen werden und somit auch keine Risikobeurteilung erfolgen.

In der Studie von Gravel *et al.* mit der bisher größten auf ciHHV-6 untersuchten Population von 19 597 Personen zeigten sich 113 ciHHV-6 TrägerInnen, von diesen nahmen 70 (61.9%) Personen zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Eine Medikamentenallergie war bei 22 (19.6%) und das Auftreten einer Hauterkrankung bei 24 (21.4%) ciHHV-6-positiven Personen vorhanden (52). Ob die Hauterkrankung durch eine Medikamentenallergie verursacht wurde, ist in dieser Publikation nicht erwähnt. Somit reduziert sich jedoch der Anteil potentieller Betroffener von einer Gesamtpopulation von 19 597 Personen auf ein Maximum von 22 bis 24 Individuen.

In Hinblick auf die vielen anderen Möglichkeiten für die Entstehung einer Hauterkrankung beziehungsweise einer Medikamentenallergie durch nicht mit DRESS assoziierten Medikamente, ist zusätzlich noch von einer deutlichen Reduktion der PatientInnenzahl auszugehen.

Somit stellt die gewählte Art, nämlich die Untersuchung von DRESS-PatientInnen statt ciHHV-6 positiven Individuen, aufgrund der Rahmenbedingungen trotz mehrerer Limitationen, welche später noch genannt werden, meines Erachtens die effektivste Art dar einen möglichen Zusammenhang zwischen DRESS und ciHHV-6 zu untersuchen.

Ähnlich verhält es sich mit weiteren bisher pathophysiologisch ungeklärten HHV-6-beziehungsweise ciHHV-6-assoziierten Erkrankungen. Unabhängig von der ciHHV-6 Häufigkeit in der Bevölkerung, ist nachdem häufig nicht von einem monokausalen Einfluss von HHV-6 beziehungsweise ciHHV-6 auszugehen ist, die Identifikation betroffener Probanden schwierig und mit großem Aufwand verbunden.

Die Entnahme der Haarwurzeln erfolgte durch die Probanden selbst. Nach telefonischer Aufklärung wurde eine bildliche Anleitung zur richtigen Durchführung der Entnahme den zugesandten Unterlagen beigelegt.

Die größte Unsicherheit bei dieser Methode entsteht durch die Möglichkeit, dass nicht ausreichend Material entnommen wird beziehungsweise keine Haarwurzel im Probenmaterial enthalten ist. Durch die simultane Untersuchung auf das Vorliegen humaner DNA, welche bei allen Probanden positiv war, konnte gezeigt werden, dass die erhobenen negativen HHV-6 Befunde ciHHV-6 verlässlich ausschließen können.

Während bereits die Fähigkeit von ciHHV-6 funktionsfähige Virionen zu bilden nachgewiesen wurde (61), ist weiterhin unklar, ob eine medikamentöse Stimulation ebenso wie bei HHV-6 zu einer Bildung von Virionen aus der integrierten DNA führt. Unter einer solchen Annahme könnten HHV-6 reaktivierende Medikamente bei ciHHV-6-TrägerInnen zu einer Reaktivierung von HHV-6 führen, die bei einem kausalen Zusammenhang von HHV-6 mit DRESS auch zu einem DRESS-Syndrom führen könnte. Unter dieser Prämisse, die bisher noch nicht nachgewiesen ist, würden folglich ciHHV-6 TrägerInnen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines DRESS-Syndroms aufweisen.

Jedoch könnte es auch bei einer Reaktivierung durch einen nicht-medikamentösen Trigger bei ciHHV-6 positiven Individuen zu einem klinisch ähnlichen Syndrom kommen, welches durch das Fehlen eines medikamentösen Auslösers nicht als DRESS diagnostiziert werden würden.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser Untersuchung, welche keinen DRESS-Patienten/keine DRESS-Patientin als ciHHV-6 TrägerIn identifizieren konnte, ergeben sich in Hinblick auf das DRESS-Syndrom neue Überlegungen.

Während der Nachweis einer erhöhten Prävalenz von ciHHV-6 bei DRESS einen Zusammenhang von DRESS und ciHHV-6 beziehungsweise HHV-6 wahrscheinlich erscheinen lassen würde, ist durch das hier negativ vorliegende Ergebnis ein direkter Umkehrschluss nicht möglich. Dies gilt insbesondere auch aufgrund der geringen Fallzahl in Relation zur Prävalenz von ciHHV-6.

In Anbetracht dieser Ergebnisse lässt sich kein eindeutiger Schluss auf den Einfluss von ciHHV-6 auf die Entstehung von DRESS ziehen, wobei unter Berücksichtigung der genannten Limitation tendenziell von keinem beziehungsweise geringen Zusammenhang auszugehen ist. Dies beruht auf dem vorliegenden Ergebnis, dass in der untersuchten Kohorte kein einziger Fall mit ciHHV-6 nachgewiesen wurde.

Die Wahrscheinlichkeit, dass ciHHV-6 ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines DRESS-Syndroms ist, hat sich somit theoretisch reduziert, ein Zusammenhang ist jedoch weiterhin nicht ausgeschlossen.

Demgegenüber ist jedoch eine weiterführende These umgelegt auf den Einfluss von HHV-6 auf DRESS bei ciHHV-6 negativen Personen im Sinne einer verringerten Wahrscheinlichkeit nicht möglich. Da das Vorhandensein der Virus-DNA im menschlichen Genom komplexe Auswirkungen haben kann, sind eine Reihe von weiteren Einflussgrößen, welche nicht auf der Aktivität des Virus selbst begründet sind, nicht auszuschließen. So ist beispielsweise bei ciHHV-6 nicht bekannt, welchen Einfluss der Einbau in die Telomere auf die Zellphysiologie hat. Daher kann durch das vorliegende Ergebnis die potentielle Rolle von HHV-6 bei ciHHV-6 negativen Personen in der Entstehung von DRESS nicht beurteilt werden.

Die Entdeckung des bisher einzig publizierten DRESS-Patienten mit ciHHV-6 durch Watanabe *et al.* könnte einen Zufallsbefund darstellen, welcher wie in der Gesamtbevölkerung bei rund jedem 100. Fall vorliegen sollte. Ebenso dürften weitere ciHHV-6 PatientInnen entdeckt werden, da durch die vorliegende Prävalenz in der Gesamtbevölkerung mit Zunahme der publizierten DRESS-Fälle diese erst identifiziert werden, insbesondere da die HHV-6 Viruslast, welche einen Hinweis auf das Vorliegen von ciHHV-6 geben kann, bei dieser Erkrankung häufig bestimmt wird.

Diese Untersuchung zielte nur auf den Nachweis eines möglichen Zusammenhangs zwischen ciHHV-6 und DRESS in der Krankheitsentstehung ab. Während Studien zum Einfluss von HHV-6 auf den Krankheitsverlauf von DRESS bereits existieren (78, 86), wurde dieser nicht bei ciHHV-6 TrägerInnen untersucht.

Limitationen

Die retrospektive Datenauswertung erschwert die Beurteilung, ob tatsächlich ein DRESS-Syndrom vorlag, da sich die Dokumentation oftmals mangelhaft zeigte. Die in der Dermatologie so wesentliche „Blickdiagnose“ konnte in dieser Arbeit aufgrund fehlender visueller Daten nicht (re-)evaluiert und berücksichtigt werden, sodass auf die Einschätzung durch die in der Akutphase behandelten ÄrztInnen vertraut werden musste und auf eine Reevaluierung verzichtet wurde. So zeigte sich beispielsweise in der retrospektiven Auswertung jener Patient mit erythrodermatischen Zustandsbild nach Einnahme von Amoxicillin bei EBV-Infektion fragwürdig. Trotzdem erfolgte die Diagnose des DRESS-Syndroms im Rahmen des stationären Aufenthaltes durch dermatologische FachärztInnen und wurde auch im Rahmen dieser Studie als solches gewertet.

Eine retrospektive Evaluierung des Kardaun-Scores ist ebenso fehleranfällig. Einerseits sind zur vollständigen Durchführung des Scores eine Reihe an Untersuchungen notwendig, andererseits wird eine konsequente und aussagekräftige Dokumentation benötigt. Beispielsweise sei hier die Beurteilung der Haut genannt. Während im Kardaun Score ein Grenzwert von 50% der Körperoberfläche und ein Ausschlag hinweisend auf DRESS beim Vorliegen von mindestens zwei von vier vorgegebenen morphologischen Kriterien angegeben ist, spiegelt sich diese notwendige Präzisierung respektive Angabe in der klinischen Dokumentation häufig nicht wider. Ebenso ist die Krankheitsdauer - auch hier beispielhaft erwähnt - oftmals nicht genau eruiert. Die Qualität des Scores ist somit bei retrospektiver Auswertung durch die Komplexität insbesondere auch von der Qualität der Dokumentation abhängig.

Eine große Limitation für diese Studie stellt die geringe Fallzahl dar. Diese ist einerseits aufgrund der Seltenheit des DRESS-Syndroms per se begründet, jedoch auch durch die Möglichkeit einer Vielzahl nicht diagnostizierter Fälle. Da das DRESS Syndrom ein weites klinisches Spektrum auch mit Überlappungen zu anderen dermatologischen Erkrankungen aufweisen kann, können bei fehlender Spezialisierung und Erfahrung neu aufgetretene Fälle unerkannt bleiben. Weiters kann das lange Zeitfenster, welches zwischen Medikamentenverabreichung und Auftreten der Symptome bestehen kann, Schwierigkeiten in der Diagnose bereiten. In dieser Untersuchung zeigte sich dies beispielweise bei drei Fällen, wo eine Mehrfachangabe von potentiell auslösenden Medikamenten erfolgte.

Erschwerend kommt die lange uneinheitliche bestehende Terminologie hinzu. Auch der derzeitige Begriff „*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*“ kann irreführend sein, da eine Eosinophilie nicht vorkommen muss und auch nur in 66-95% der Fälle vorkommt (70, 79). Daher ist ein profundes fachliches Wissen nötig, um geeignete diagnostische Schritte zu setzen. Owen *et al.*, die ebenso Probleme der möglichen Fehleinschätzung von SCARs beschreiben, empfehlen dazu eine kontinuierliche medizinische Fortbildung sowohl in der Primärversorgung als auch in dermatologischen Kreisen. Auch sei es notwendig, Patienten frühzeitig dermatologisch vorzustellen, jedoch stößt dies oftmals auf strukturelle, finanzielle oder logistische Hindernisse (100).

Zentraler Bestandteil weiterer Forschungsansätze stellt sicherlich die Identifizierung weiterer ciHHV-6-TrägerInnen dar, wodurch weiterführende Untersuchungen zur Rolle von ciHHV-6 beim DRESS-Syndrom erst möglich werden.

Conclusio

Trotz des bereits vorliegenden Fallberichts eines DRESS-Patienten mit ciHHV-6 und der Fähigkeit von HHV-6 reaktivierenden Medikamenten auch ein DRESS-Syndrom auszulösen, konnte bei dieser Untersuchung kein ciHHV-6 Patient/keine ciHHV-6 Patientin im vorliegenden Zeitraum identifiziert werden. Es existiert somit weiterhin keine spezifische Erkrankung, welche mit ciHHV-6 assoziiert ist. Zur Beurteilung eines möglichen Einflusses von ciHHV-6 in der Entstehung des DRESS-Syndroms werden weitere Untersuchungen mit größeren Studienpopulationen benötigt.

8 Literaturverzeichnis

1. Arbuckle JH, Medveczky PG. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. *Microbes and infection / Institut Pasteur*. 2011;13(8-9):731-41.
2. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(1):217-45.
3. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics Herpes Simplex*. American Academy of Pediatrics; Red Book®: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2015:432-45.
4. Munawwar A, Singh S. Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression. *Journal of laboratory physicians*. 2016;8(1):5-18.
5. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics Varicella-Zoster Virus Infections*. American Academy of Pediatrics; Red Book®: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2015:846-60.
6. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics Cytomegalovirus Infection*. American Academy of Pediatrics; Red Book®: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2015:317-22.
7. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics Human Herpesvirus 6 (Including Roseola) and 7*. American Academy of Pediatrics; Red Book®: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2015:449-52.
8. Prusty BK, Gulve N, Rasa S, Murovska M, Hernandez PC, Ablashi DV. Possible Chromosomal and Germline Integration of Human Herpesvirus 7 (HHV-7). *The Journal of general virology*. 2016.
9. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics Epstein-Barr Virus Infections*. American Academy of Pediatrics; Red Book®: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2015:336-40
10. In: Kimberlin DW BM, Jackson MA, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics Human Herpesvirus 8*. American Academy of Pediatrics; Red Book®: 2015 REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. 2015:452-3.
11. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(2):313-35.
12. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science (New York, NY)*. 1986;234(4776):596-601.
13. Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF, Imam F, Lusso P, Gallo RC, et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature*. 1987;329(6136):207.
14. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of virology*. 2014;159(5):863-70.
15. Downing RG, Sewankambo N, Serwadda D, Honess R, Crawford D, Jarrett R, et al. Isolation of human lymphotropic herpesviruses from Uganda. *Lancet (London, England)*. 1987;2(8555):390.
16. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet (London, England)*. 1988;1(8594):1065-7.
17. Arbuckle JH, Medveczky MM, Luka J, Hadley SH, Luegmayer A, Ablashi D, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human

- chromosomes in vivo and in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(12):5563-8.
18. Adams MJ, Carstens EB. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Archives of virology*. 2012;157(7):1411-22.
 19. Flamand L, Komaroff AL, Arbuckle JH, Medveczky PG, Ablashi DV. Review, part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *Journal of medical virology*. 2010;82(9):1560-8.
 20. Santoro F, Kennedy PE, Locatelli G, Malnati MS, Berger EA, Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*. 1999;99(7):817-27.
 21. Tang H, Serada S, Kawabata A, Ota M, Hayashi E, Naka T, et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(22):9096-9.
 22. Hansen AS, Bundgaard BB, Biltoft M, Rossen LS, Hollsberg P. Divergent tropism of HHV-6AGS and HHV-6BPL1 in T cells expressing different CD46 isoform patterns. *Virology*. 2017;502:160-70.
 23. Liszewski MK, Kemper C, Price JD, Atkinson JP. Emerging roles and new functions of CD46. *Springer Seminars in Immunopathology*. 2005;27(3):345-58.
 24. Mori Y. Recent topics related to human herpesvirus 6 cell tropism. *Cellular microbiology*. 2009;11(7):1001-6.
 25. Clark DA, Ward KN. Importance of chromosomally integrated HHV-6A and -6B in the diagnosis of active HHV-6 infection. *Herpes : the journal of the IHMF*. 2008;15(2):28-32.
 26. Rotola A, Ravaioli T, Gonelli A, Dewhurst S, Cassai E, Di Luca D. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(23):13911-6.
 27. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *Journal of virology*. 1999;73(10):8040-52.
 28. Bates M, Monze M, Bima H, Kapambwe M, Clark D, Kasolo FC, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of medical virology*. 2009;81(5):779-89.
 29. De Bolle L, Van Loon J, De Clercq E, Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *Journal of medical virology*. 2005;75(1):76-85.
 30. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Current opinion in virology*. 2014;9:91-6.
 31. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *The New England journal of medicine*. 1994;331(7):432-8.
 32. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, Shelley LM, Marino AS, Carnahan JA, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics*. 2008;122(3):513-20.
 33. Rhoads MP, Magaret AS, Zerr DM. Family saliva sharing behaviors and age of human herpesvirus-6B infection. *The Journal of infection*. 2007;54(6):623-6.
 34. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, Frenkel LM, Huang ML, Wald A, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *The New England journal of medicine*. 2005;352(8):768-76.

35. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Shelley LM, Carnahan JA, Marino AS, et al. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternally integrated virus. *J Infect Dis.* 2010;201(4):505-7.
36. Harberts E, Yao K, Wohler JE, Maric D, Ohayon J, Henkin R, et al. Human herpesvirus-6 entry into the central nervous system through the olfactory pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2011;108(33):13734-9.
37. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiology spectrum.* 2016;4(3).
38. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF, Agut H, Caserta MT, Descamps V, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Reviews in medical virology.* 2012;22(3):144-55.
39. Yao K, Crawford JR, Komaroff AL, Ablashi DV, Jacobson S. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *Journal of medical virology.* 2010;82(10):1669-78.
40. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, MacLeod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1995;92(16):7440-4.
41. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, Benedetti S, Martorelli D, Trasforini G, et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS pathogens.* 2012;8(10):e1002951.
42. Ablashi DV, Devin CL, Yoshikawa T, Lautenschlager I, Luppi M, Kuhl U, et al. Review Part 3: Human herpesvirus-6 in multiple non-neurological diseases. *Journal of medical virology.* 2010;82(11):1903-10.
43. Comar M, D'Agaro P, Campello C, Poli A, Breinholt JP, 3rd, Towbin JA, et al. Human herpes virus 6 in archival cardiac tissues from children with idiopathic dilated cardiomyopathy or congenital heart disease. *Journal of clinical pathology.* 2009;62(1):80-3.
44. Strenger V, Aberle SW, Wendelin G, Pfurtscheller K, Nacheva EP, Zobel G, et al. Chromosomal integration of the HHV-6 genome as a possible cause of HHV-6 detection in cardiac tissues. *Journal of clinical pathology.* 2010;63(12):1129-30.
45. Rotola A, Di Luca D, Cassai E, Ricotta D, Giulio A, Turano A, et al. Human herpesvirus 6 infects and replicates in aortic endothelium. *Journal of clinical microbiology.* 2000;38(8):3135-6.
46. Ward KN, Leong HN, Nacheva EP, Howard J, Atkinson CE, Davies NW, et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *Journal of clinical microbiology.* 2006;44(4):1571-4.
47. Fachinformation Ganciclovir Mylan 500 mg: BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen; [updated April 2016. Available from: https://aspreregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=135964&type=DOTC_FACH_INFO.
48. De Bolle L, Andrei G, Snoeck R, Zhang Y, Van Lommel A, Otto M, et al. Potent, selective and cell-mediated inhibition of human herpesvirus 6 at an early stage of viral replication by the non-nucleoside compound CMV423. *Biochemical pharmacology.* 2004;67(2):325-36.
49. Prusty BK, Gulve N, Rasa S, Murovska M, Hernandez PC, Ablashi DV. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *The Journal of general virology.* 2017;98(2):266-74.

50. Luppi M, Marasca R, Barozzi P, Ferrari S, Ceccherini-Nelli L, Batoni G, et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *Journal of medical virology*. 1993;40(1):44-52.
51. Morissette G, Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *Journal of virology*. 2010;84(23):12100-9.
52. Gravel A, Dubuc I, Morissette G, Sedlak RH, Jerome KR, Flamand L. Inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 as a predisposing risk factor for the development of angina pectoris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(26):8058-63.
53. Adam J Bell CAB, Alice Gallagher, Archie Campbell, David J Porteous, Blair H Smith, Lynne Hocking, Sandosh Padmanabhan, Ruth F Jarrett. Prevalence of Inherited Chromosomally Integrated HHV-6 Varies by Geographical Location/Nationality within the UK. not published yet. 2015.
54. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC, Boettrich C, McDermott MP, Lofthus GK, et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *The Journal of pediatrics*. 2004;145(4):472-7.
55. Daibata M, Taguchi T, Nemoto Y, Taguchi H, Miyoshi I. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood*. 1999;94(5):1545-9.
56. Hubacek P, Hyncicova K, Muzikova K, Cinek O, Zajac M, Sedlacek P. Disappearance of pre-existing high HHV-6 DNA load in blood after allogeneic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2007;40(8):805-6.
57. Sedlak RH, Cook L, Huang ML, Magaret A, Zerr DM, Boeckh M, et al. Identification of chromosomally integrated human herpesvirus 6 by droplet digital PCR. *Clinical chemistry*. 2014;60(5):765-72.
58. Hill JA, HallSedlak R, Magaret A, Huang ML, Zerr DM, Jerome KR, et al. Efficient identification of inherited chromosomally integrated human herpesvirus 6 using specimen pooling. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;77:71-6.
59. Gravel A, Dubuc I, Brooks-Wilson A, Aronson KJ, Simard J, Velasquez-Garcia H, et al. Inherited chromosomally-integrated human herpesvirus 6 and breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2016.
60. Watanabe H, Daibata M, Tohyama M, Batchelor J, Hashimoto K, Iijima M. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *The British journal of dermatology*. 2008;158(3):640-2.
61. Strenger V, Caselli E, Lautenschlager I, Schwinger W, Aberle SW, Loginov R, et al. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014.
62. Strenger V, Kayser S, Witte KE, Lassner D, Schwinger W, Jahn G, et al. Individuals with inherited chromosomally integrated human herpes virus 6 (ciHHV-6) have functionally active HHV-6 specific T-cell immunity. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2016;22(2):209.e5-8.
63. Kuhl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *European journal of heart failure*. 2015;17(1):9-19.

64. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1996;15(4):250-7.
65. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Archives of dermatology*. 2010;146(12):1373-9.
66. Stander S, Metze D, Luger T, Schwarz T. [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): a review]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2013;64(8):611-22; quiz 23-4.
67. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and experimental dermatology*. 2011;36(1):6-11.
68. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *The British journal of dermatology*. 2003;149(5):1018-22.
69. Muller P, Dubreil P, Mahe A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *European journal of dermatology : EJD*. 2003;13(5):478-81.
70. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *The American journal of medicine*. 2011;124(7):588-97.
71. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(9):1044-9.
72. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
73. Rieder MJ, Shear NH, Kanee A, Tang BK, Spielberg SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1991;49(1):13-7.
74. Descamps V, Mardivirin L, Ranger-Rogez S. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a unique opportunity for the understanding of their relation. *The British journal of dermatology*. 2008;159(3):759.
75. Ozcan D, Seckin D, Bilezikci B, Arslan H. The role of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *International journal of dermatology*. 2010;49(11):1250-4.
76. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy*. 2014;69(6):798-805.
77. Chen YC, Chiang HH, Cho YT, Chang CY, Chen KL, Yang CW, et al. Human herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions --a prospective comparative study. *Allergy*. 2015;70(5):568-75.
78. Ahluwalia J, Abuabara K, Perman MJ, Yan AC. Human herpesvirus 6 involvement in paediatric drug hypersensitivity syndrome. *The British journal of dermatology*. 2015;172(4):1090-5.
79. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *The British journal of dermatology*. 2013;169(5):1071-80.
80. Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of

- 45 cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2015;29(11):2199-205.
81. Ramirez E, Medrano-Casique N, Tong HY, Bellon T, Cabanas R, Fiandor A, et al. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *British journal of clinical pharmacology*. 2016.
82. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2006;55(1):1-8.
83. Shiohara T, Kano Y. Are viral infections responsible for the development of drug-induced hypersensitivity syndrome as well as graft-versus-host diseases? *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2005;210(4):259-60.
84. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Archives of dermatology*. 2004;140(2):183-8.
85. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Archives of dermatology*. 1998;134(9):1108-12.
86. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *The British journal of dermatology*. 2007;157(5):934-40.
87. Pritchett JC, Nanau RM, Neuman MG. The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *International journal of hepatology*. 2012;2012:723062.
88. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):721-8.
89. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *The British journal of dermatology*. 2006;155(2):422-8.
90. Wei CH, Chung-Yee Hui R, Chang CJ, Ho HC, Yang CH, Lin YJ, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *European journal of dermatology : EJD*. 2011;21(6):930-7.
91. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, Bashir S, Bernal W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *The British journal of dermatology*. 2013;168(2):391-401.
92. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(5):709.e1-9; quiz 18-20.
93. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for

Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo journal international*. 2015;24(3):94-105.

94. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sinica*.31(4):196-204.

95. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *The British journal of dermatology*. 2007;156(5):1083-4.

96. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Comments on: DRESS syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(5):1000-.e2.

97. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *The British journal of dermatology*. 2007;156(3):609-11.

98. Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta dermato-venereologica*. 2012;92(1):100-1.

99. Wutte N, Palfner M, Auer H, Ruckebauer G, Valentin T, Seeber K, et al. Toxocarosis and putative DRESS syndrome in an oncological patient: a case report. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2014;126 Suppl 1:S51-5.

100. England Owen C, Stratman EJ. Failure to recognize and manage patients with DRESS. *Archives of dermatology*. 2010;146(12):1379.

9 Anhang

9.1 Poster HHV-6 Kongress 2015 - Boston, USA



Medical University of Graz

ciHHV-6 and DRESS?

Christoph Zurl¹, Bettina Kranzelbinder², Stephan W. Aberle³, Birger Kränke², Volker Strenger¹

¹ Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

² Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Graz, Graz, Austria

³ Department of Virology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Background

“Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms” (DRESS) is a rare, but potentially life threatening adverse drug reaction which is characterized by skin rash and the involvement of internal organs. The mortality rate is about 10%. An association between the (re)activation of HHV-6 and the occurrence of DRESS is still discussed.

In 0.2 – 5% of the population the HHV-6 genome is found in every nucleated cell (e.g. nucleated blood cells, hair follicle cells) and inherited according to Mendel's laws. This condition is known as inherited chromosomal integrated HHV-6 (ciHHV-6). Several DRESS-inducing drugs are also known for their potential to reactivate HHV-6 (table 1) from its latent state as partly from its chromosomally integrated state (at least in vitro). This together with a report of DRESS in one person with ciHHV-6 (Watanabe et al., 2008) prompted us to investigate a possible association between DRESS and ciHHV-6.

Methods

Digital medical archives of the University Hospital Graz were reviewed to identify patients diagnosed with DRESS between 2005 and 2014. Clinical and diagnostic details of the acute phase of DRESS were retrospectively evaluated. Hair follicles of the participating former DRESS patients were prospectively tested with quantitative PCR for the presence of HHV-6-DNA indicating ciHHV-6. A beta-2-microglobuline-DNA-PCR was additionally performed as a positive control for the human genome.

Results

Of 23 former DRESS patients, 11 persons (6 man, 5 women, age at hospitalization for DRESS 10.4 – 75.1, median 44 years) agreed to participate in the study. During acute phase of DRESS, HHV-6 serology had been performed in 6 of 11 patients with IgG tested positive in 4 of 6 (66.7%) patients and IgM tested positive in 1 of 6 (16.7%) patients. During acute phase of DRESS, HHV-6 PCR had been performed in only 2 of 11 patients and those 2 (100%) patients tested positive (One of them also had positive IgM results). The hair follicles of all of the participating persons were tested negative for HHV-6 DNA, therefore all were negative for ciHHV-6.

Category	DRESS-inducing drugs	HHV-6-reactivating drugs
Anticonvulsant	carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, valproic acid, zonisamide	carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, valproic acid, zonisamide
Antimicrobial	ampicillin, cefotaxime, co-trimoxazole, dapsone, ethambutol, isoniazid, linezolid, metronidazole, minocycline, pyrazinamide, quinine, rifampin, sulfasalazine, streptomycin, vancomycin	amoxicillin, co-trimoxazole, dapsone, minocycline, sulfasalazine, vancomycin
Antiviral	abacavir, nevirapine, zalcitabine	
Antidepressant	bupropion, fluoxetine	
Antihypertensive	amlodipine, captopril	
NSAID	celecoxib, ibuprofen	ibuprofene, Naproxen
Miscellaneous (including other chemical substances)	allopurinol, epoetin alfa, mexiletine, ranitidine	allopurinol, hydrocortisone, mexiletine, sodium n-butylate, 2-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate, trichostatin A, trichloroethylene

Table 1: Comparison of DRESS-inducing and HHV-6 reactivating drugs. Adapted from Husain et al., 2013 and Palak et al., 2012

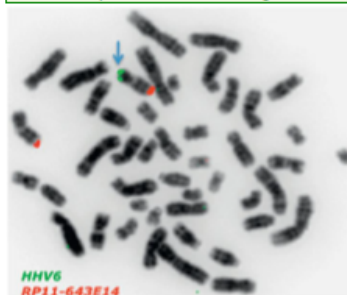


Image 1: Chromosomal integrated HHV-6 characterized by fluorescence in situ hybridization (FISH). Quelle: Strenger et al., 2010

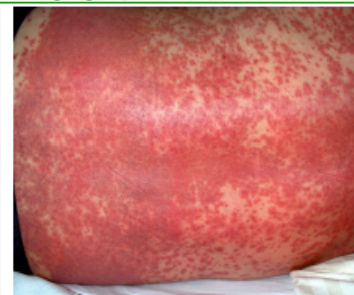


Image 2: Maculopapular rash seen in a DRESS-patient after application of Allopurinol. Image: B. Kränke

Conclusion:

While serological and molecular diagnostics during the acute phase of DRESS indicate an association between HHV-6 (re)activation and DRESS in some cases, an association between ciHHV-6 and the occurrence of DRESS could not be observed in the tested cohort. Due to the small number of cases, further investigations are needed to definitely exclude such an association.