

# DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

## Eine schwere, oft verkannte Medikamentenallergie

Werner J. Pichler<sup>a</sup>, Thomas Wendland<sup>b</sup>, Oliver Hausmann<sup>a</sup>, Benno Schnyder<sup>a</sup>, Michael Fricker<sup>a</sup>, Christiane Pichler<sup>a</sup>, Arthur Helbling<sup>a</sup>

### Quintessenz

- Medikamentenallergien haben die Syphilis als häufigen Krankheitsimitator abgelöst. Dies trifft besonders auf das Hypersensitivitätssyndrom (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS) zu, einer der gefährlichsten, schwer zu diagnostizierenden Medikamentenallergie. Es tritt oft erst nach 2- bis 12-wöchiger Behandlung auf, meist mit Hautsymptomen und Hepatitis, kann aber auch mit Karditis, Nephritis, Pneumonitis, Pankreatitis und Kolitis einhergehen und trotz Sistierung der ursächlichen Therapie für Wochen fortbestehen.
- Neben Antiepileptika (Carbamazepin, Lamotrigin, Phenytoin) sind Sulfonamide wie Sulfasalazin, Dapson und Sulfamethoxazol sowie Allopurinol, Minocyclin und HIV-Medikamente (Nevirapin, Abacavir) potentielle Auslöser.
- Das DRESS weist eine Letalität von ca. 10% auf. Frühzeitiges Erkennen des Syndroms, sofortiges Absetzen der in Frage kommenden Medikamente sowie Meiden anderer Medikamente ist meist lebensrettend.
- Irritierend sind *Flare-up*-Reaktionen (z.B. erneute Schübe einer Hepatitis), welche trotz Meiden des Auslösers im Verlauf auftreten können. Sie können einerseits durch eine Reaktivierung von Herpesviren, andererseits während der Phase der massiven Immunstimulation, durch weitere Medikamente ausgelöst werden.

### Einleitung

DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), auch DiHS (*Drug-induced Hypersensitivity Syndrome*) genannt, ist eine Systemerkrankung, welche durch eine immunologische Reaktion auf einzelne Medikamente ausgelöst werden kann [1–4]. Es resultiert eine oft eosinophilenreiche Entzündungsreaktion in verschiedenen Organen. Da die initialen Symptome (Fieber, Exanthem, Lymphknotenschwellungen, Hepatitis) an virale oder schwere autoimmune Erkrankungen erinnern, oft erst nach wochenlangem zunächst gut tolerierter Therapie auftreten und das Krankheitsbild selten ist (wahrscheinlich ca. 150–200 Fälle pro Jahr in der Schweiz), verzögert sich die korrekte Diagnose in vielen Fällen. Die Komplexität des Krankheitsbildes zeigt sich auch in seinen vielen Namen. Ursprünglich als *Drug Hypersensitivity Syndrome* (DHS) benannt, wurde es später als DRESS bezeichnet; japanischen Forscher nannten es *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome* (DiHS),

und andere verwenden den Namen *Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome* (Tab. 1 ☹) [1–6]. Im Folgenden beschränken wir uns auf den Namen DRESS, obwohl dieser Name zu Recht etwas umstritten ist, da ein Leitsymptom, die Eosinophilie, nur in ca. 70% der Fälle vorhanden ist und bei einigen Medikamenten (Lamotrigin, Abacavir) kaum auftritt. Andererseits ist die zum Teil massive Eosinophilie ein sehr diskriminierendes Symptom und hilfreich, DRESS von anderen Erkrankungen abzugrenzen.

DRESS wird hauptsächlich nur von relativ wenigen Medikamenten ausgelöst (Tab. 2 ☹). Es handelt sich um Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin), sulfonamidhaltige Substanzen wie Dapson, Sulfasalazin (wegen der Sulfapyridin-Komponente) und Sulfamethoxazol sowie um Allopurinol, Minocyclin, Abacavir und Nevirapin.

### Klinischer Verlauf

DRESS tritt meist nach einer Behandlungsphase von 2 bis 12 Wochen auf. Oft kommt es nach einer Dosissteigerung zu Symptomen. Das Krankheitsbild kann mit «grippalen» Beschwerden beginnen wie Malaise, Fieber und einem makulären, nichtpapulösen Exanthem, meist an Beinen und Stamm, das stark überwärmt ist (Abb. 1 ☹) [1, 2, 7, 8]. Es kann, muss aber nicht jucken. Einige wenige Patienten haben in den ersten Tagen pustulöse Hautveränderungen, die an ein AGEP (*acute generalized exanthematous pustulosis*) erinnern, bei ca. 1–2% treten Bullae an Haut und Schleimhäuten auf, ähnlich wie beim Stevens-Johnson-Syndrom. Fieber, Exanthem, Abgeschlagenheit und Hepatitis lassen primär an eine virale oder infektiöse Ursache denken (Tab. 3 ☹). Das Vorliegen aktivierter Lymphozyten («Virozyten») passt zu einer generalisierten Herpesvirusinfektion, allerdings ist die Herpesvirusserologie zu Beginn der Erkrankung nicht schlüssig für eine Neuinfektion oder Reaktivierung. Im Gegensatz zu infektiösen Erkrankungen liegt zudem oft eine ausgeprägte Eosinophilie von >1,0 G/l vor, welche man bei infektiöser Mononukleose oder akuter HIV-Infektion nicht findet. Gelegentlich tritt die Eosinophilie auch erst nach 2–3 Tagen auf. Je nach medikamentösem Auslöser kommt es zu verschiedenen Organmanifestation (Tab. 4, 5 ☹): Typisch

Inselspital, Universität Bern

<sup>a</sup> Allergologie, Klinik für Rheumatologie, klinische Immunologie und Allergologie

<sup>b</sup> Klinik für Innere Medizin



Werner J. Pichler

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Tabelle 1. Namen für DRESS.**

Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome (Carbamazepin-, Phenytoin-induced hypersensitivity syndrome etc.)
Drug Hypersensitivity Syndrome (DHS)
Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)
Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
Drug-induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome (DIDMOHS)

**Tabelle 2. Medikamente, die DRESS auslösen können.**

Antikonvulsiva	Carbamazepin
	Phenytoin
	Phenobarbital
	Zonisamid
	Lamotrigin <sup>§</sup>
Allopurinol	
Minocyclin	
Dapson	
Sulfasalazin	
Sulfamethoxazol	
Mexiletin	
Abacavir <sup>§</sup>	
Nevirapin	
Selten*: Chinolone, Gabapentin, Clindamycin, Vancomycin	

§ Oft ohne Eosinophilie.

\* Eigene Beobachtungen.

sind eine Hepatitis, eine Nephritis, eine Pneumonitis oder eine generalisierte Lymphadenopathie. Nicht so selten wird auch eine Karditis [8], eher seltener eine Kolitis oder eine Pankreatitis diagnostiziert. Klinisch recht typisch ist ein Gesichtsoedem, das wahrscheinlich eine erhöhte vaskuläre Gefässpermeabilität widerspiegelt: Es kann bei DRESS sogar zu einem Lungen-

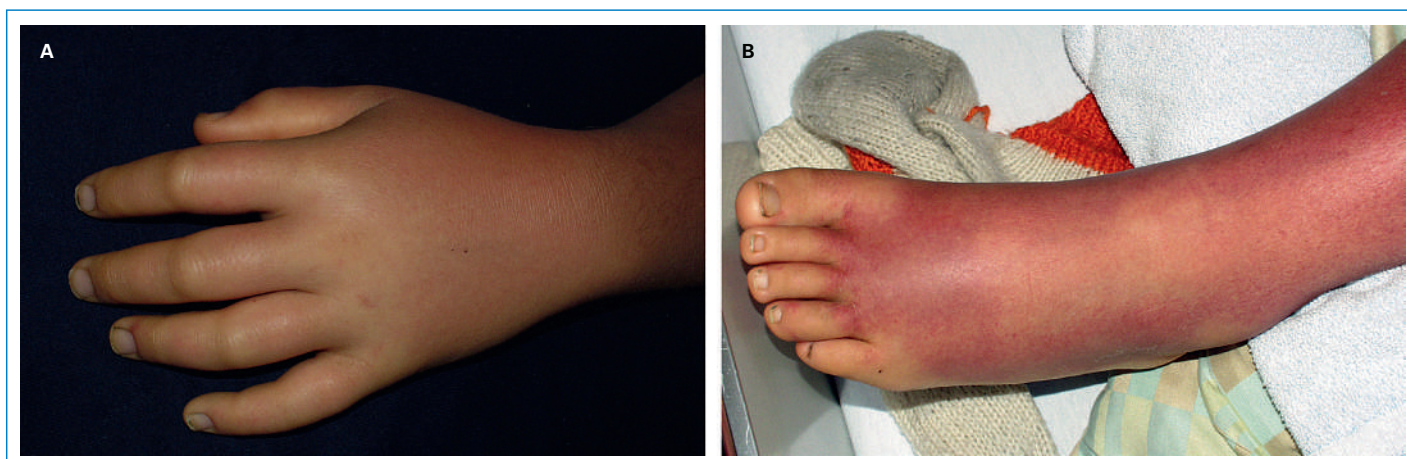
ödem kommen, ähnlich dem *Capillary-leak*-Syndrom bei hochdosierter IL-2-Therapie.

## Schwierigkeiten der Diagnostik und Differentialdiagnostik

Die meisten Patienten mit DRESS werden zu Beginn oft nicht richtig diagnostiziert; eine iatrogene Erkrankung wird meist nicht vermutet (Tab. 3). Dabei ist die Kombination Hautsymptome und Organbefall sowie eine in vielen Fällen vorhandene ausgeprägte Eosinophilie mit Zeichen einer massiven Immunstimulation im Blut («aktivierte Lymphozyten») doch recht spezifisch: Falls in den letzten zwölf Wochen ein Medikament eingesetzt wurde, welches als DRESS-Auslöser bekannt ist (Tab. 2), sollte bei dieser Symptomatik differentialdiagnostisch ein DRESS immer in Betracht gezogen werden (Tab. 4, 5). Die Diagnose eines DRESS hat grosse Auswirkung für den weiteren Verlauf – das Versäumen oder Verzögern der Diagnose kann letal sein!

Initialsymptome sowie weiterer Verlauf bei DRESS unterscheiden sich von den üblichen Medikamentenallergien:

- Substantielles Krankheitsgefühl mit Fieber und Malaise. Die betroffenen Patienten fühlen sich sehr krank (Fieber, Malaise), ganz im Gegensatz zu einem «banalen» Exanthem mit minimaler Organbeteiligung; es besteht eine Letalität von ca. 10%, vor allem durch fulminante Hepatitis und Leberversagen.
- Es sind typischerweise nicht die Betalaktam-Antibiotika, die die Hypersensitivitätssymptomatik verursachen.
- Langsamer, über Wochen andauernder Symptommrückgang. Selbst nach Absetzen des auslösenden Medikamentes kommt es nur langsam – über Wochen bis Monate – zur Besserung.
- Eine gewisse Intoleranz anderer Medikamente besteht oft für Wochen fort. Nach dem Einsatz eines neuen Medikaments kann es zu erneuter Symptomverstärkung (Zunahme von Fieber, Hepatitis, Exanthem) kommen. Man spricht von einer *Flare-up*-Re-

**Abbildung 1**

20-jährige Patientin mit akutem DRESS nach Gabapentin (bewiesen durch positiven Hauttest und Lymphozytenstimulationstest).

**A:** Ödem der Hand, **B:** Diffuse Rötung mit Schwellung der Beine. Die Patientin wies auch eine Gesichtsschwellung mit Lymphsekretion auf.

Im Blut massiver Zytokinsturm (IL-5, IL-2).

**Tabelle 3. Differentialdiagnose von DRESS (nach [12]).**

Infektiöse Mononukleose
Generalisierter viraler oder bakterieller Infekt
Morbus Kawasaki
Toxisches Schock-Syndrom bei Staphylokokkeninfektion
Hypereosinophilie-Syndrom
Pseudolymphoma/Angioimmunoblastische Lymphadenopathie
Serumkrankheit
Medikamentös induzierter Lupus erythematodes
Masern
Antikörper-induziertes <i>cytokine release syndrome</i>

**Tabelle 4. Organbefall bei DRESS (nach [1, 7, 8]).**

Hepatitis
Myokarditis
Interstitielle Nephritis
Interstitielle Pneumonitis/Respiratory distress syndrome
Thyreoiditis
Serositis
Kolitis/Intestinale Blutungen/CMV-Reaktivierungen
Diabetes mellitus
Enzephalitis/Aseptische Meningitis
SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

aktion, d.h., dass das hyperreaktive Immunsystem, wie es bei Patienten mit DRESS vorliegt, leicht durch andere Medikamente reaktiviert werden kann [9].

- In der 2. bis 3. Krankheitswoche kommt es häufig zu einer Reaktivierung von endogen vorhandenen, zuvor kontrollierten Herpesviren [4, 10, 11]. Man kann die Herpesvirus-DNA und IgM-Antikörper gegen HHV-6, manchmal auch gegen CMV oder EBV [10, 11], ab der 2. oder 3. Woche nach Symptombeginn nachweisen. Diese Reaktivierungen gehen oft mit einem transienten Wiederaufflackern der Hepatitis mit Anstieg der Transaminasen einher, auch wenn das kausale Medikament wochenlang nicht mehr gegeben wurde.
- Weitere Medikamentenallergien: Nicht wenige Patienten mit DRESS entwickeln weitere «echte» Allergien auf andere Medikamente, die gleichzeitig oder später verabreicht werden [12].

Aus diesen und im weiteren zu erläuternden Gründen stellt DRESS im klinischen Alltag eine diagnostische Knacknuss dar. Für die behandelnden Ärzte kann es schwierig sein zu akzeptieren, dass eine iatrogene Erkrankung vorliegt, dass ein notwendiges Medikament und nicht eine Infektion für die akute und progressive Symptomatik verantwortlich sein könnte. Da bei vielen Patienten zudem tatsächlich eine Infektion besteht, wird ein Sistieren einer antibakteriellen Therapie nur zögerlich umgesetzt. Wenn es dann nach

**Tabelle 5. Hauptcharakteristika von DRESS.**

2–12 Wochen nach Therapiebeginn: Exanthem, Fieber, Gesichtsoedem, Malaise, Hepatitis, Lymphknotenschwellungen; gelegentlich Karditis, Kolitis, Pneumonitis, Nephritis, Pankreatitis, Enzephalitis
Aktivierete Lymphozyten*
Eosinophilie (meist >1,0 G/l)
Häufigkeit: bei Antiepileptikatherapie 1:1000 bis 1:10000
Verzögerter Verlauf mit länger dauernder Überempfindlichkeit (= Symptomschübe) auf verschiedene andere Medikamente, solange aktivierte T-Zellen nachweisbar sind
Reaktivierung von Herpesviren (v.a. HHV-6, CMV), meist in der 3. Woche nach Symptombeginn
Letalität ca. 10% (Lebertransplantation!)
* Entsprechen den «Virozyten» bei infektiöser Mononukleose.

**Tabelle 6. Diagnostische Kriterien.**

DRESS	DiHS
Bocquet et al. [3]	Shiohara T et al. [4]
1. Exanthem	1. Makulopapulöses Exanthem, welches sich >3 Wochen nach Therapiebeginn mit bestimmten Medikamenten entwickelt
2. Hämatologische Besonderheiten wie Eosinophilie (>1,5× 10 <sup>9</sup> /l) oder Präsenz «atypischer Lymphozyten» und	2. Andauernde klinische Symptome 2 Wochen nach Absetzen des auslösenden Medikaments
3. Systemerkrankung mit Lymphadenopathie (>2 cm im Durchmesser), Hepatitis (Transaminasen >2 Norm), interstitielle Nephritis, interstitielle Pneumonie oder Karditis	3. Fieber >38 °C
	4. Leberfunktionsstörung (ALAT >100 U/l)
	5. Leukozyten-Abnormitäten: Leukozytose (>11× 10 <sup>9</sup> /l), atypische Lymphozytose (>5%) und/oder Eosinophilie (>1,5× 10 <sup>9</sup> /l)
	6. Lymphadenopathie
	7. HHV-6-Reaktivierung
	5 von 7 Kriterien: wahrscheinliches oder atypisches DiHS

Absetzen des Medikaments erneut zu einem Hepatitis-schub kommt (wegen Herpesvirusreaktivierung), werden die Zweifel an der Diagnostik rasch als berechtigt gesehen. Zu bedenken ist, dass eine CRP-Erhöhung wenig zur Differentialdiagnostik beiträgt. Wir haben massive DRESS mit einem maximalen CRP von nur 12 mg/ml gesehen, andere hatten einen stärkeren CRP-Anstieg.

Es braucht deshalb Kenntnis und Überzeugungskraft, ein DRESS zu diagnostizieren, denn die Konsequenzen sind weitreichend: In oft schon lebensbedrohlichen Situationen auf Antibiotika zu verzichten und trotz Komplikationsmöglichkeiten hochdosiert Prednison einzusetzen, widerspricht gängiger Lehrmeinung, und dafür die Verantwortung zu übernehmen, braucht Mut. Man kann komplizierte DRESS-Erkrankungen eigentlich erst mit einiger Erfahrung diagnostizieren, und diese Erfahrung ist beim seltenen Krankheitsbild schwierig zu gewinnen. Da bei intensiver und wiederholter Suche manche Blutkultur dann schliesslich doch positiv resultiert, wird eventuell eine Antibiotikatherapie gestartet: Die Folgen können fatal sein. So erlebten wir unlängst das Auftreten einer fulminanten Hepatitis mit zuletzt fatalem Leberversagen bei einem Sulfasalazin-induzierten DRESS, welches wegen einer einmaligen positiven Blutkultur (*Staphylococcus epidermidis*) «sicherheitshalber» mit Vancomycin behandelt wurde [9]. In Tabelle 6 sind Vorschläge französischer und japanischer Experten zur Definition des Krankheitsbildes aufgeführt. Auffällig ist die Heterogenität des Verlaufes. Ein wesentlicher Unterschied ist die Betonung von Herpesvirus-Reaktivierungen in der japanischen Definition. Dieser Aspekt ist umstritten. Wir halten die Herpesvirus-Reaktivierungen für ein Sekundärphänomen, welches den Verlauf komplizieren, ihn aber nicht von Beginn an erklären kann. Diese Reaktivierungen haben meist keine therapeutischen Konsequenzen, da sie selten therapiebedürftige Komplikationen nach sich ziehen [8]. Eine Ausnahme stellt die CMV-Kolitis dar.

DRESS kann auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommen; die Lamotrigin-bedingte Hepatitis ist eine gefürchtete Komplikation bei Kindern mit Epilepsie [13].

## Pathogenese

Patienten mit DRESS weisen eine starke T-Zell-Immunreaktion auf. Aktivierte Lymphozyten sind unter nichtstimulierten Bedingungen meist nicht nachweisbar. Man findet sie erhöht im Blutbild («Virozyten») bei infektiöser Mononukleose oder akuter HIV-Infektion, aber eben auch bei massiven generalisierten Immunstimulationen wie DRESS. Ein Teil der aktivierten T-Zellen reagiert spezifisch auf das Medikament oder Metaboliten des kausalen Medikaments. Patienten mit DRESS haben daher die Tendenz, weitere Immunreaktionen gegen unterschiedliche Medikamente zu entwickeln, die sie neben dem DRESS-auslösenden Medikament oder später erhalten (*Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome*) [12]. Unklar ist, ob die medikamentenspezifischen T-Zellen gleichzeitig auch gegen Peptide von Herpesviren reagieren [14].

Die reaktiven T-Zellen sind zytotoxisch und können Keratinozyten, aber auch Hepatozyten direkt abtöten [15, 16]. Sie sezernieren hohe Mengen von IFN $\gamma$ , IL-5, IL-2 und weiterer Zytokine, die auch im Serum in hohen Mengen nachweisbar sind, ähnlich wie beim «Zytokinsturm», wie er für den Anti-CD28-Antikörper «TGN-1412» berichtet wurde [17]. In der Tat erinnern manche DRESS-Symptome an diese schwere Nebenwirkung [18], und auch das *Capillary-leak*-Syndrom wird mit hohen IL-2-Spiegeln assoziiert [19].

## Genetische Aspekte

Schwere Medikamentenallergien sind Paradebeispiele der personalisierten Medizin. Das Abacavir-induzierte Hypersensitivitätssyndrom tritt nur bei HLA-B\*5701-Individuen auf [20], das DRESS (wie auch das Stevens-Johnson-Syndrom) nach Carbamazepin ist bei Chinesen mit HLA-B\*1502 assoziiert [21]. Beide HLA-Bestimmungen werden bereits vor Beginn einer Therapie durchgeführt und haben die Inzidenz dieser Nebenwirkung auf diese Medikamente quasi auf Null reduziert. Bei Kaukasiern kommt HLA-B\*1502 kaum vor. Man hat HLA-A\*3101 als Risikoallele für Carbamazepin-bedingte bullöse und DRESS-assoziierte Nebenwirkungen identifiziert, allerdings nur bei 60–70% der betroffenen Personen [22]. Auch das Allopurinol-induzierte Hypersensitivitätssyndrom ist HLA-assoziiert (bei ca. 60% der Betroffenen liegt HLA-B\*5801 vor) [23]. Neuere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass diese HLA-Allele eine besonders gute Bindung für das Medikament aufweisen. Dadurch werden diese HLA-Medikamentenkombinationen besonders immunogen und bewirken eine massive T-Zell-Reaktion in den unterschiedlichsten Organen [24].

## Nachweis auslösender Medikamente

Es handelt sich um ein schweres Krankheitsbild, und eine allergologische Abklärung der oft verunsicherten Patienten ist nötig und indiziert. Die Abklärung hat den Zweck, die Medikamentenallergie zu belegen und den Patienten und behandelnden Arzt bezüglich Therapie zu beraten. Der Patient sollte einen Ausweis (Allergiepass) erhalten und über Kreuzreaktivitäten informiert werden. Eigene Erfahrungen belegen, dass die Medikamentenallergie für Jahrzehnte fortbestehen kann. Epikutan-Hautteste mit dem auslösenden Medikament sind häufig positiv. Bei Hauttestungen kann es innerhalb von 30 min bis Stunden zu einem meist milden und vorübergehenden generalisierten Exanthem kommen. Dies widerspiegelt eindrücklich die massive Reaktionsbereitschaft der T-Zellen bei diesen Patienten, selbst auf geringe Mengen eine systemische Reaktion zu entwickeln. Manche Autoren raten deshalb von Hauttestungen ab. Der Lymphozytentransformationstest (LTT) hat bei Antiepileptika eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität (>90%) [15, 16]. Auch bei anderen DRESS-assoziierten Medikamenten ist der LTT meistens positiv.

## Therapie

Primär sollte das auslösende Medikament weggelassen werden. Da es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, ist nach einer Beteiligung innerer Organe (Herz, Niere, Lunge, Pankreas) mittels laborchemischer Tests oder bildgebender Verfahren zu suchen. Je nach Stärke des Organbefalls oder bei Anstieg von ALAT oder ASAT (Werte >500 IU/l) empfiehlt sich der Einsatz von systemischen Kortikosteroiden (0,5–1,0 mg/kg KG). In den meisten Fällen ist der Verlauf günstig, wenngleich langwierig und über Wochen sich hinziehend. Ein engmaschiges Monitoring der betroffenen Organe, der Leberwerte und der Eosinophilie im peripheren Blut soll Exazerbationen verhindern.

Der Einsatz anderer Medikamente ist während der Phase maximaler Immunstimulation auf ein Minimum zu reduzieren. Diese Immunstimulation widerspiegelt sich in der erhöhten Anzahl aktivierter Lymphozyten im Blutbild, was somit als Verlaufsparmeter dienen kann. Aufgrund unserer Erfahrung und Überlegungen (Studien dazu gibt es keine) empfehlen wir bei akutem DRESS eine Therapiepause, soweit und solange dies möglich ist. Medikamente, die auch sonst sehr selten Allergien auslösen, wie Blutdrucksenker, Antikoagulantien, Vitamin K (Konaktion®) oder Benzodiazepine werden gemäss unserer Erfahrung auch in der akuten Phase toleriert. Fiebersenkung ist eher durch Wadenwickel denn durch Paracetamol oder NSAID anzustreben – selbst auf Paracetamol haben wir eine Symptomverstärkung gesehen.

Bei Antiepileptika-bedingten DRESS und Notwendigkeit einer weiteren antiepileptischen Therapie sollte auf andere DRESS-assoziierte Antiepileptika verzichtet werden, also auf Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Lamotrigin und Phenobarbital. Valproate und Benzodiazepine werden nach unserer Erfahrung in der Regel toleriert. Bei Antibiotika empfehlen wir den Verzicht auf «prophylaktisch» einzusetzende Medikamente. Wir empfehlen, falls möglich, eine Pause (mindestens 3–4 Tage), damit die Aktivierung des Immunsystems zurückgehen kann. Falls Antibiotika nötig sind, empfehlen wir eher Betalaktame, da diese eigentlich kaum DRESS auslösen. Allerdings kann es unter Betalaktam-Antibiotika zu einem Exanthem kommen, allerdings meist ohne innere Beteiligung. Zu vermeiden sind Vancomycin in akutem DRESS [9], und wir sind auch zurückhaltend mit Sulfonamiden und Chinolonen, da diese eventuell auch DRESS auslösen können. Die DRESS-auslösende Wirkung von Clindamycin und Clarithromycin ist unklar. Ein Virostatikum (Ganciclovir) ist bei CMV-bedingten klinisch relevanten Symptomen (z.B. CMV-Kolitis) durchaus indiziert und wird anscheinend vertragen.

Kortikosteroide werden in der Regel ebenfalls vertragen, und die Aktivierung von Herpesviren bei DRESS wird nicht als Kontraindikation für das Fortsetzen ei-

ner Kortikosteroidbehandlung angesehen. Man kann Steroide auch einsetzen, um das überaktivierte Immunsystem etwas einzudämmen, so dass ein weiteres Medikament besser toleriert wird. Auch eine einschleichende Dosierung des neuen Medikaments kann Sinn machen, da die DRESS-assoziierten Symptome eindeutig dosisabhängig sind. In verschiedenen Fallberichten wurde zudem intravenöses Immunglobulin erfolgreich eingesetzt; mit anderen immunsuppressiven Medikamenten besteht wenig Erfahrung [7].

Sobald die aktivierten Lymphozyten aus dem peripheren Blut abnehmen oder verschwinden (oft erst Wochen bis Monate nach dem akuten DRESS), können Medikamente wieder «normal» eingesetzt werden. Immerhin haben 5 von 7 untersuchten Patienten mit *multiple drug allergy*, also der Entwicklung weiterer Medikamentenallergien auf strukturell andere Medikamente, als Erstmanifestation ihrer Medikamentenallergie ein DRESS gehabt (manche vor kurzem, manche vor Jahren), so dass von einer erhöhten Neigung für Medikamentenallergien bei Patienten mit DRESS ausgegangen werden kann [12].

DRESS ist nicht nur von der vielseitigen Namensgebung her ein irritierendes Krankheitsbild. Es weist eine Letalität von ca. 10% auf (meist durch Leberversagen) und sollte als iatrogene Erkrankung jedem Arzt bekannt sein. Wichtig ist es, die wenigen DRESS-verursachenden Medikamente zu kennen und bei rätselhaften Krankheitsbildern daran zu denken: Nicht selten liegt man mit der Vermutung einer Medikamentennebenwirkung richtig!

---

### Korrespondenz:

Prof. Werner J. Pichler  
Klinik für Rheumatologie und  
klinische Immunologie/Allergologie  
Inselspital, Universität Bern  
CH-3010 Bern  
[werner.pichler\[at\]insel.ch](mailto:werner.pichler[at]insel.ch)

---

### Empfohlene Literatur

- Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999; 21(6):489–501.
- Peyrière H, Dereure O, Breton P, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2006;155(2):422–8.
- Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88(3):131–40.
- Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F, et al. Fulminant Liver Failure after Vancomycin in a Sulfasalazine Induced DRESS Syndrome: Fatal Recurrence after Liver Transplantation. *Am J Transplantation.* 2009;9(9):2197–202.
- Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol.* 1997;137(4): 605–8.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

**CME [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)**

1. Welches der folgenden Medikamente löst *kein* DRESS aus?

- A Carbamazepin.
- B Nevirapin.
- C Sulfasalazin.
- D Amoxicillin.
- E Phenytoin.

2. Welche Symptomatologie bzw. welcher Laborbefund ist *nicht* typisch für ein DRESS?

- A Positive Herpesvirus-Serologie/quantitative PCR zu Beginn der Erkrankung.
- B Herpesvirus-Reaktivierungen (IgM-Virus-Serologie/quantitative PCR) ca. 3 Wochen nach Symptombeginn.
- C Eosinophilie.
- D Über Wochen bestehende Intoleranz anderer Medikamente.
- E Fieber und Hepatitis.

3. Welches der folgenden Kriterien ist fast immer zu finden bei einem DRESS?

- A Starke Eosinophilie (>1,0 G/l).
- B CRP-Erhöhung (>30 mg/l).
- C Erhöhung der zirkulierenden, aktivierten Lymphozyten («Virozyten»).
- D Erhöhte IgM-Titer bzw. erhöhte Viruslast (quantitative PCR für Herpesviren) zu Beginn der Erkrankung.
- E Rascher Symptomrückgang nach Therapiestopp.

# **DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms / Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

## **Literatur (Online-Version) / Références (online version)**

1. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21(6):489-501.
2. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137(3):357-64.
3. Bocquet H, Martine B, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Sem Cut Med Surg* 1996; 15(4):250-7.
4. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156(5):1083-4
5. Peyrière H, Dereure O, Breton P, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006; 155(2):422-8.
6. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008; 47(8):853-60.
7. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am.*; 2009 29(3):481-501
8. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, Guesmi M, Rollet F, Dehoux M, Guillevin L, Moachon L. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009 May;88(3):131-40
9. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Pichler WJ Fulminant Liver Failure after Vancomycin in a Sulfasalazine Induced DRESS Syndrome: Fatal Recurrence after Liver Transplantation: *Am J Transplantation*, 2009, in press
10. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997; 137(4):605-8.
11. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor of the development of severe drug-induced hypersensitivity. *Arch Dermatol* 1998; 134 (9):1108-12.
12. Daubner B., Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, NaisbittDJ, Park KB, Wendland T, Lerch M., and Pichler WJ. Multiple Drug Hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells, *Allergy* 2011, in press

13. Iannetti P, Raucci U, Zuccaro P, et al. Lamotrigine hypersensitivity in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(5):502-7
14. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, Rogez S, Mardivirin L, Moins-Teisserenc H, Toubert A, Benichou J, Joly P, Musette P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010; 2(46):46ra62
15. Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, Dodd CC, Hopkins JE, Gibney CA, Chadwick DW, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(6):1393-403
16. Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, Pichler WJ, Pirmohamed M, Park BK. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile *Mol Pharmacol.* 2003; 63(3):732-41
17. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006; 355(10):1018-28
18. Pichler WJ Drug hypersensitivity reactions: Classifications and relationship to T cell activation, in Pichler WJ (Hrsg) *Drug Hypersensitivity*, Karger Basel 2007, p168-189
19. Shusterman S, London WB, Gillies SD, Hank JA, Voss SD, Seeger RC, Reynolds CP, Kimball J, Albertini MR, Wagner B, Gan J, Eickhoff J, DeSantes KB, Cohn SL, Hecht T, Gadbow B, Reisfeld RA, Maris JM, Sondel PM. Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(33):4969-75
20. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):568-79.
21. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature.* 2004 Apr 1;428(6982):486.
22. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, Sills GJ, Marson T, Jia X, de Bakker PI, Chinthapalli K, Molokhia M, Johnson MR, O'Connor GD, Chaila E, Alhusaini S, Shianna KV, Radtke RA, Heinen EL, Walley N, Pandolfo M, Pichler W, Park BK, Depondt C, Sisodiya SM, Goldstein DB, Deloukas P, Delanty N, Cavalleri GL, Pirmohamed M. [HLA-A\\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans.](#) *N Engl J Med.* 2011; 364(12):1134-43
23. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *PNAS* 2005; 102(11) 4134-9.
24. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(5):701-7.