



# Zesde ziekte Richtlijn



## Samenvatting

**Verwekker:** humaan herpesvirus 6A, 6B en 7

**Besmettingsweg:** via speeksel, placenta, bloedtransfusie en/of orgaandonatie

**Incubatietijd:** gemiddeld 10 dagen (5-15 dagen)

**Besmettelijke periode:** acute fase 60-90 dagen, hierna potentieel levenslang

**Maatregelen:** hand- en hoesthygiëne

**Symptomen:** acute hoge koorts gevolgd door huiduitslag (een fijn maculopapulair exantheem)

## Versiebeheer

- Richtlijn herzien door: Edwin Slok, met uitzondering van het hoofdstuk Diagnostiek.
- Vastgesteld LOI: 20 november 2018.
- Diagnostiek wordt momenteel herzien.
- Arbeidsgerelateerde paragrafen worden momenteel herzien.

Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de oude richtlijn:

- Vooral de literatuurverwijzingen en epidemiologische gegevens zijn geactualiseerd

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

De humane herpesviridae bestaan uit ten minste acht leden. (King 2011) Gebaseerd op genetische analyse van het structureiwit gH, worden de herpesvirussen verdeeld in drie subfamilies, namelijk alfa, bèta en gamma. Humane herpesvirus 6A, 6B en 7 (HHV-6A, HHV-6B en HHV-7) behoren, net als het cytomegalovirus (CMV), tot de subfamilie van de bèta-herpesviridae, genus roseolovirus, en bevatten een dubbelstrengs DNA (159 kbp) met envelop. (Krug and Pellett 2014, Agut, Bonnafous et al. 2016)

### Pathogenese

Na de transmissie infecteren HHV-6A en HHV-6B beide bij voorkeur CD4+-T-lymfocyten. Ook CD8+-T-lymfocyten, B-lymfocyten en andere cellijnen worden geïnfecteerd, zoals mononucleaire cellen van bloed en beenmerg, endotheel, epitheel en cellen van neurale oorsprong. Gedurende de primaire infectie is het virus vooral aanwezig in lymfocyten, daarna vooral in monocyten/macrofagen. Het virus veroorzaakt cytolyse, waarna de celinhoud naar buiten komt. De stoffen die hierbij vrijkomen, veroorzaken de koorts en huiduitslag. HHV-6B en HHV-7 kunnen beiden exanthema subitum veroorzaken. (Agut, Bonnafous et al. 2016, Clark 2016) HHV-6A is zelden geassocieerd met ziekte. (Cohen 2010) Humane herpesvirussen kunnen ook als co-pathogeen functioneren, bijvoorbeeld bij een hivinfectie. (Munawwar and Singh 2016)

### Incubatieperiode

De incubatieperiode is gemiddeld 10 dagen (5-15 dagen).

## Ziekteverschijnselen

Primaire infectie met HHV-6 komt meestal voor op de leeftijd van 6-18 maanden en is bij 90% van de kinderen symptomatisch. Infectie met HHV-7 wordt beschreven bij kinderen op een iets oudere leeftijd (5-7 jaar). Het aandeel van HHV-7 is bij de zesde ziekte veel kleiner dan het aandeel van HHV-6. Na enkele dagen (meestal 3 tot 5) ontstaat er hoge koorts (39,0°C-40,5°C) zonder duidelijk gelokaliseerde symptomen. De koorts zakt dan na twee dagen vrij abrupt. Daarna ontstaat bij een minderheid (ongeveer 5%) een typische huiduitslag bestaande uit kleine, niet-jeukende, begrensde, solide, licht in elkaar overvloeiende, rode verhevenheden van de huid (een fijn maculopapulair exantheem). (Ramsay, Reacher et al. 2002) Deze beginnen in het gezicht en op de romp en breiden zich verder uit naar de armen en nek. Dit gaat soms gepaard met een milde bovensteluchtweginfectie, otitis media, koortsconvulsies en/of lymfadenopathie in het hoofd-halsgebied. (Cohen 2010) Een primaire infectie op oudere leeftijd lijkt meer complicaties te geven: HHV-6B wordt geassocieerd met mononucleosis en HHV-7 met encefalitis en een slappe paralyse. (Agut, Bonnafous et al. 2016)

Na de primaire infectie blijft het HHV-6, net als andere herpesvirussen, zonder klinische consequenties latent aanwezig in verschillende cellen en organen zoals in mononucleaire cellen, het beenmerg, de lever en de longen. In minder dan 1% van de algemene populatie integreert het virus in de telomeren van de chromosomen (ciHHV-6). (Arbuckle, Medveczky et al. 2010, Pellett, Ablashi et al. 2012, Clark 2016) In 1% van de gevallen is dit overerfbaar (iciHHV-6), mogelijke klinische consequenties worden onderzocht maar betreffen kleine aantallen van zeldzame ziekten. (Komaroff, Phan et al. 2016)

Het virus vermenigvuldigt zich in speekselklieren en wordt intermitterend uitgescheiden in het speeksel en de ontlasting, waarbij het aantal virusdeeltjes wisselt afhankelijk van de conditie van de drager. (Agut, Bonnafous et al. 2015, Agut, Bonnafous et al. 2016)

Reactivatie van HHV-6 komt voor bij immuungecompromitteerde patiënten door immuundeficiëntie of immuunsuppressie, (zoals patiënten na een beenmerg- of orgaantransplantatie, patiënten met hiv of patiënten met kanker die chemotherapie ondergaan). (Verhoeven, Claas et al. 2015, Munawwar and Singh 2016) Ook bepaalde geneesmiddelen (zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, zonisamide, allopurinol, salazosulfapyridine, diafenylsulfon en mexiletine) kunnen een reactivatie van HHV-6 uitlokken met klinische symptomen als koorts, rash, leucocytose, hepatitis of nierfalen (DRESS= Eng.: Drug Rash with Eosinophilia and Symptomatic Symptoms; geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en symptomatische symptomen). Dit kan ook beperkt blijven tot de huid (Pityriasis Rosea). (Agut, Bonnafous et al. 2016, Drago, Ciccarese et al. 2016)

Na transplantatie kan HHV-6 (hoge) koorts, huiduitslag, pneumonie, encefalitis en beenmergsuppressie veroorzaken. Bij transplantatiepatiënten begint de ziekte gewoonlijk 2 tot 6 weken na de transplantatie. Deze kan enerzijds ontstaan door farmacologisch geïnduceerde immunosuppressie met reactivatie van een bestaande HHV-6 infectie, anderzijds door donatie van een HHV-6-besmet orgaan aan een seronegatieve ontvanger. (Lautenschlager and Razonable 2012, Hall Sedlak, Hill et al. 2016)

HHV-6 wordt met een aantal neurologische ziekten in verband gebracht als een subtype van MS, Guillain-Barré, encefalitis en epilepsie. (Yao, Crawford et al. 2010, Mohammadpour Touserani, Gainza-Lein et al. 2016) Als opportunistische infectie wordt het virus ook gedetecteerd in verschillende organen als hart (Lautenschlager and Razonable 2012), lever (Hill, Myerson et al. 2014) en de schildklier. (Chapenko, Roga et al. 2016) Hierbij is het niet altijd duidelijk of het om een primo infectie gaat of een reactivatie.

## **Natuurlijke immuniteit**

Na de primaire infectie worden antistoffen gevormd die beschermen tegen een re-infectie. Het doormaken van een infectie met HHV-6 geeft geen bescherming tegen HHV-7 en bovendien kan het HHV-7 een latente HHV-6-infectie reactiveren. Een tweede episode van exanthema subitum is zeldzaam. Op tweejarige leeftijd is meestal seroconversie opgetreden na doormaken van HHV-6, op vijf- of zesjarige leeftijd na het doormaken van HHV-7.

## **Reservoir**

De mens.

## **Besmettingsweg**

### **Direct**

Besmetting door HHV-6 en HHV-7 kan optreden via speeksel, aerogeen (druppelverbreiding bij hoesten en praten), placenta, bloedtransfusie en/of orgaandonatie. Het virus bindt zich ook aan spermacellen, mogelijk klinische consequenties worden onderzocht. (Kaspersen, Larsen et al. 2012) Mogelijk is er nog een besmettingsweg, immers diverse HHV-6 cellen zijn gevonden in de vrouwelijke genitaliën, maar hier wordt nog verder onderzoek naar gedaan. (Leach, Newton et al. 1994, Marci, Gentili et al. 2016)

Horizontale transmissie via speeksel lijkt, in ieder geval voor HHV-6B en HHV-7, de meest voorkomende route van verspreiding te zijn. Hierbij wisselt het aantal virusdeeltjes afhankelijk van de immunrespons van de drager. Sporadisch is ook HHV-6A in speeksel aangetroffen.

Verticale transmissie vindt hoofdzakelijk plaats (ongeveer 85%) door overerving en integratie van het virus in het menselijke genoom en in mindere mate doordat het virus de placenta kan passeren. (Hall, Caserta et al. 2008) Congenitale infectie wordt geschat op 1-2% van de kinderen en komt vaak symptomloos voor; gevallen van epilepsie met en zonder koorts zijn beschreven. Nosocomiale/iatrogene transmissie vindt plaats bij bloedtransfusie of orgaandonatie van besmette producten.

## **Besmettelijke periode**

Het is onbekend hoe lang men in de acute fase besmettelijk is. De periode van uitscheiding bedraagt 60-90 dagen. Hierna blijft het virus latent aanwezig en de patiënt is potentieel levenslang besmettelijk.

## **Besmettelijkheid**

De mate van besmettelijkheid tijdens de acute infectie en tijdens de hierna volgende latente fase is onbekend.

## Diagnostiek

### Diagnostiek

*Diagnostiek wordt momenteel herzien.*

Een primaire infectie of reactivatie van HHV-6 is aantoonbaar door PCR of gepaarde serologie (IgG-titerstijging). Dit is echter geen routinediagnostiek.

Er is in de publiekhealthpraktijk zelden een indicatie voor diagnostiek van HHV-6, aantonen van primaire infectie of reactivatie is vooral relevant bij onbegrepen klachten of koorts bij personen met een immuundeficiëntie.

Infectie met HHV-7 is aantoonbaar door PCR, deze test is slechts in enkele centra in Nederland beschikbaar. Ook hier geldt dat er in de publiekhealthpraktijk zelden een indicatie is voor diagnostiek.

Geadviseerd wordt om bij het aanvragen van diagnostiek vooraf met de arts-microbioloog te overleggen over de indicatie, testmethode en afname van de monsters.

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Vooraf patiënten met een verminderde immuniteit door:

1. een stoornis in de cellulaire immuniteit (bijvoorbeeld bij maligne proliferatieve ziekten, SLE, virale infecties (hiv, virale hepatitis);
2. gebruik van bepaalde immunosuppressiva na bijvoorbeeld een transplantatie (glucocorticosteroïden, ciclosporine, cyclofosfamide, methotrexaat, antithymocytenglobuline).

### Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Beroepsrisico voor onderwijzeressen, leidsters van kindercentra en medisch personeel dat intensief contact heeft met patiënten in de besmettelijke fase van de infectie.

### Verhoogde kans op ernstig beloop

De beschreven ziekten gerelateerd aan een HHV-6 reactivatie betreffen vooral ontvangers van een orgaan- of bloedtransplantatie (SOT, HSCT). Zij ontwikkelen symptomen zoals koorts, huiduitslag, hepatitis, beenmergsuppressie, afstotingsreactie, pneumonie en encefalitis. (AAP 2018) (SOT = Eng.: Single Organ Transplant; transplantatie van één orgaan; HSCT = Eng.: Hematopoietic stem cell transplantation; transplantatie van beenmerg of andere bloedvormende cellen).

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Het virus komt wereldwijd voor. In de VS, waar de sero-epidemiologie van HHV-6(A/B) goed is beschreven, zijn prevalenties gevonden van 77% op de leeftijd van 2 jaar en bij gezonde volwassenen in Japan van meer dan 90%. (Tesini, Epstein et al. 2014) Primaire infecties bij kinderen in Europa, USA en Japan worden voornamelijk veroorzaakt door HHV-6B, in Afrika HHV-6A. (Bates, Monze et al. 2009) Cijfers over HHV-6A zijn tot nu toe nog niet veel gepubliceerd aangezien de differentiatie tussen A en B voorheen moeilijk was. Om nog onbekende redenen wordt de klinische diagnose exanthema subitum vaker gesteld in Japan dan in andere landen.

HHV-7 komt over de hele wereld voor, alleen in Japan zijn lagere seroprevalentiecijfers van HHV-7 zijn gevonden.

De prevalentie van overgeërfde chromosomaal geïntegreerde hhv-6 (icihv-6) verschilt per land en is ongeveer 1% (0.2%-3%). (Clark 2016)

## **Voorkomen in Nederland**

Gegevens over het voorkomen in Nederland zijn schaars, maar er zijn geen redenen om te veronderstellen dat het voorkomen in Nederland afwijkt van dat in de VS, Japan en andere westerse landen.

## **Preventie**

### **Immunisatie**

#### **Actieve immunisatie**

Niet van toepassing.

#### **Passieve immunisatie**

Niet van toepassing.

## **Algemene preventieve maatregelen**

Er zijn naast de basishygiënemaatregelen zoals hand- en hoesthygiëne, geen bijzondere hygiënemaatregelen nodig. Handhygiëne is een maatregel die met name door ouders/verzorgers van kleine kinderen en medewerkers van kindercentra dient te worden uitgevoerd. (Zie ook: [Hygiënerichtlijn voor kinderdagverblijven, peuterspeelzalen en buitenschoolse opvang](#))

## **Desinfectie**

Desinfectie is niet van toepassing, reiniging volstaat.

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Als zich in een instelling een of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van artikel 26 Wet publieke gezondheid.

## **Inschakelen van andere instanties**

Niet nodig.

## **Bronopsporing**

Niet nodig vanwege de hoge prevalentie van asymptomatische verspreiders in de algemene populatie.

## **Contactonderzoek**

Niet nodig vanwege de hoge prevalentie van asymptomatische verspreiders in de algemene populatie.

## **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Niet nodig vanwege de hoge prevalentie van asymptomatische verspreiders in de algemene populatie.

## **Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau**

Wering van bekende uitscheiders van HHV-6 is niet zinvol. Gezien het feit dat een groot deel van de bevolking geïnficeerd is met HHV-6 en periodiek het virus weer uitscheidt, moet men ervan uitgaan dat iedereen het virus kan verspreiden en alle lichaamsvloeistoffen mogelijk besmet zijn.

## **Profylaxe & Behandeling**

### **Profylaxe**

Niet nodig.

### **Behandeling**

Een koortswerend middel zoals paracetamol is meestal voldoende bij een immuungecompromitteerde patiënt. Antivirale middelen als nucleoside-analoga (ganciclovir (GCV), pyrofosfaatanaloga (foscarnet) en cidofovir en artesunaat zijn in vitro effectief tegen HHV-6(A/B).(Prichard and Whitley 2014, De Clercq and Li 2016) GCV is op dit moment het medicijn van eerste keuze bij personen met een verhoogde kans op ernstig beloop.

### **Historie**

In de jaren tachtig werd een tot dan toe onbekend virus in B-lymfocyten aangetroffen bij patiënten met een lymfoproliferatieve aandoening. Men noemde dit virus aanvankelijk het humaan B-lymfotroop virus (HBLV).(Salahuddin, Ablashi et al. 1986) Het virus behoort tot de familie van herpesvirussen en is de zesde in deze rij en werd daarom humaan herpesvirus type 6 (HHV-6) genoemd.(Gallo 2006) Uiteindelijk bleken er twee varianten voor te komen, die later onderscheiden konden worden als twee verschillende virussen: HHV-6A en HHV-6B.(Ablashi, Agut et al. 2014)

In 1988 werd het virus geassocieerd met een al langer bekende huidaandoening: de klassieke 'zesde kinderziekte', ook wel exanthema subitum of roseola infantum genoemd (de zesde kinderziekte, na mazelen, roodvonk, rubella, waterpokken en erythema infectiosum).(Meigs and Pepper 1982, Yamanishi, Okuno et al. 1988) De tot nu toe oudste beschrijving van de zesde ziekte is afkomstig van Willan R in 'On cutaneous diseases' uit 1809.(Altschuler 2000) In 1990 werd nog een herpesvirus ontdekt: het zevende (HHV-7) dat ook de zesde ziekte kan veroorzaken.(Frenkel, Schirmer et al. 1990) Eind jaren negentig werd ontdekt dat chromosomaal geïntegreerde HHV-6 (inherited chromosomal integrated HHV-6, iciHHV-6)

(Clark 2016) overerfd kon worden en in 2014 werd aangetoond dat chromosomaal geïntegreerd HHV-6 (ciHHV-6) in het menselijk lichaam kon worden geactiveerd. (Endo, Watanabe et al. 2014)

## Literatuur

- "European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on the incubation and infectiousness/shedding period of communicable diseases in children. Stockholm: ECDC; 2016."
- AAP (2018). (American Academy of Pediatrics). Human Herpesvirus 6 (Including Roseola) and 7. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2018; 454-457.
- Ablashi, D., H. Agut, R. Alvarez-Lafuente, D. A. Clark, S. Dewhurst, D. DiLuca, L. Flamand, N. Frenkel, R. Gallo, U. A. Gompels, P. Hollsberg, S. Jacobson, M. Luppi, P. Lusso, M. Malnati, P. Medveczky, Y. Mori, P. E. Pellett, J. C. Pritchett, K. Yamanishi and T. Yoshikawa (2014). "Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses." Archives of Virology 159(5): 863-870.
- Agut, H., P. Bonnafous and A. Gautheret-Dejean (2015). "Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections." Clin Microbiol Rev 28(2): 313-335.
- Agut, H., P. Bonnafous and A. Gautheret-Dejean (2016). "Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7." Microbiol Spectr 4(3).
- Altschuler, E. L. (2000). "Oldest description of roseola and implications for the antiquity of human herpesvirus 6." Pediatr Infect Dis J 19(9): 903.
- Arbuckle, J. H., M. M. Medveczky, J. Luka, S. H. Hadley, A. Luegmayer, D. Ablashi, T. C. Lund, J. Tolar, K. De Meirleir, J. G. Montoya, A. L. Komaroff, P. F. Ambros and P. G. Medveczky (2010). "The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro." Proc Natl Acad Sci U S A 107(12): 5563-5568.
- Bates, M., M. Monze, H. Bima, M. Kapambwe, D. Clark, F. C. Kasolo and U. A. Gompels (2009). "Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa." J Med Virol 81(5): 779-789.
- Chapenko, S., S. Roga, S. Skuja, S. Rasa, M. Cistjakovs, S. Svirskis, Z. Zasarska, V. Groma and M. Murovska (2016). "Detection frequency of human herpesviruses-6A, -6B, and -7 genomic sequences in central nervous system DNA samples from post-mortem individuals with unspecified encephalopathy." J Neurovirol 22(4): 488-497.
- Clark, D. A. (2016). "Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration." Clin Microbiol Infect 22(4): 333-339.
- Cohen, J. (2010). Ch. 307 Human herpesvirus types 6 and 7. Nosocomial Herpesvirus Infections. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone.
- De Clercq, E. and G. Li (2016). "Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years." Clin Microbiol Rev 29(3): 695-747.
- Drago, F., G. Ciccarese, A. Rebora, F. Broccolo and A. Parodi (2016). "Pityriasis Rosea: A Comprehensive Classification." Dermatology.
- Endo, A., K. Watanabe, T. Ohye, K. Suzuki, T. Matsubara, N. Shimizu, H. Kurahashi, T. Yoshikawa, H. Katano, N. Inoue, K. Imai, M. Takagi, T. Morio and S. Mizutani (2014). "Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency." Clin Infect Dis 59(4): 545-548.
- Frenkel, N., E. C. Schirmer, L. S. Wyatt, G. Katsafanas, E. Roffman, R. M. Danovich and C. H. June (1990). "Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells." Proc Natl Acad Sci U S A 87(2): 748-752.
- Gallo, R. C. (2006). "A perspective on human herpes virus 6 (HHV-6)." J Clin Virol 37 Suppl 1: S2.

- Hall, C. B., M. T. Caserta, K. Schnabel, L. M. Shelley, A. S. Marino, J. A. Carnahan, C. Yoo, G. K. Lofthus and M. P. McDermott (2008). "Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection." Pediatrics 122(3): 513-520.
- Hall Sedlak, R., J. A. Hill, T. Nguyen, M. Cho, G. Levin, L. Cook, M. L. Huang, L. Flamand, D. M. Zerr, M. Boeckh and K. R. Jerome (2016). "Detection of HHV-6B reactivation in hematopoietic cell transplant recipients with inherited chromosomally integrated HHV-6A by droplet digital PCR." J Clin Microbiol.
- Hill, J. A., D. Myerson, R. H. Sedlak, K. R. Jerome and D. M. Zerr (2014). "Hepatitis due to human herpesvirus 6B after hematopoietic cell transplantation and a review of the literature." Transpl Infect Dis 16(3): 477-483.
- Kaspersen, M. D., P. B. Larsen, E. Kofod-Olsen, J. Fedder, J. Bonde and P. Hollsborg (2012). "Human herpesvirus-6A/B binds to spermatozoa acrosome and is the most prevalent herpesvirus in semen from sperm donors." PLoS One 7(11): e48810.
- King, A. M. (2011). Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Elsevier.
- Komaroff, A. L., T. Phan, L. Flamand and P. E. Pellett (2016). "Summary of the 9th International Conference on Human herpesviruses 6 and 7 (HHV-6A, HHV-6B and HHV-7)." J Med Virol.
- Krug, L. T. and P. E. Pellett (2014). "Roseolovirus molecular biology: recent advances." Curr Opin Virol 9: 170-177.
- Lautenschlager, I. and R. R. Razonable (2012). "Human herpesvirus-6 infections in kidney, liver, lung, and heart transplantation: review." Transpl Int 25(5): 493-502.
- Leach, C. T., E. R. Newton, S. McParlin and H. B. Jenson (1994). "Human herpesvirus 6 infection of the female genital tract." J Infect Dis 169(6): 1281-1283.
- Marci, R., V. Gentili, D. Bortolotti, G. Lo Monte, E. Caselli, S. Bolzani, A. Rotola, D. Di Luca and R. Rizzo (2016). "Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility." PLoS One 11(7): e0158304.
- Meigs, J. F. and W. Pepper (1882). A Practical treatise on the diseases of children, P. Blakiston Son.
- Mohammadpour Touserkani, F., M. Gainza-Lein, S. Jafarpour, K. Brinegar, K. Kapur and T. Loddenkemper (2016). "HHV-6 and seizure: A systematic review and meta-analysis." J Med Virol.
- Munawwar, A. and S. Singh. (2016, Jan-Jun). "Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission, and Disease Progression." J Lab Physicians 2016/03/26. Retrieved 1, 8.
- Pellett, P. E., D. V. Ablashi, P. F. Ambros, H. Agut, M. T. Caserta, V. Descamps, L. Flamand, A. Gautheret-Dejean, C. B. Hall, R. T. Kamble, U. Kuehl, D. Lassner, I. Lautenschlager, K. S. Loomis, M. Luppi, P. Lusso, P. G. Medveczky, J. G. Montoya, Y. Mori, M. Ogata, J. C. Pritchett, S. Rogez, E. Seto, K. N. Ward, T. Yoshikawa and R. R. Razonable (2012). "Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers." Reviews in Medical Virology 22(3): 144-155.
- Prichard, M. N. and R. J. Whitley (2014). "The development of new therapies for human herpesvirus 6." Current Opinion in Virology 9: 148-153.
- Ramsay, M., M. Reacher, C. O'Flynn, R. Buttery, F. Hadden, B. Cohen, W. Knowles, T. Wreghitt and D. Brown (2002). "Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population." Arch Dis Child 87(3): 202-206.
- Salahuddin, S. Z., D. V. Ablashi, P. D. Markham, S. F. Josephs, S. Sturzenegger, M. Kaplan, G. Halligan, P. Biberfeld, F. Wong-Staal, B. Kramarsky and et al. (1986). "Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders." Science 234(4776): 596-601.
- Tesini, B. L., L. G. Epstein and M. T. Caserta (2014). "Clinical impact of primary infection with roseoloviruses." Curr Opin Virol 9: 91-96.



- Verhoeven, D. H., E. C. Claas, C. M. Jol-van der Zijde, J. C. Thijssen, A. C. Lankester, R. G. Bredius, H. Putter, A. C. Kroes, R. M. Egeler, M. W. Schilham and M. J. van Tol (2015). "Reactivation of Human Herpes Virus-6 After Pediatric Stem Cell Transplantation: Risk Factors, Onset, Clinical Symptoms and Association With Severity of Acute Graft-Versus-Host Disease." Pediatr Infect Dis J 34(10): 1118-1127.
- Yamanishi, K., T. Okuno, K. Shiraki, M. Takahashi, T. Kondo, Y. Asano and T. Kurata (1988). "Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum." Lancet 1(8594): 1065-1067.
- Yao, K., J. R. Crawford, A. L. Komaroff, D. V. Ablashi and S. Jacobson (2010). "Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases." Journal of Medical Virology 82(10): 1669-1678.