

Infecção por parvovírus B19 em receptores de transplante renal: série de casos

Parvovirus B19 infection in kidney transplant recipients: a case series

Aline Moreira do Vale Mota¹, Jarinne Camilo Landim Nasser², Larissa Costa de Oliveira Santos², Beatriz de Oliveira Neri², Paula Frassinetti Castelo Branco Fernandes², Sonia Leite da Silva^{2,3}, Eveline Santana Girão², Claudia Maria Costa de Oliveira^{1,2,4}

RESUMO

Os receptores de transplante renal são mais suscetíveis a infecções, entre elas o parvovírus B19, que pode ser transmitido por via respiratória, adquirido por meio do enxerto ou por reativação de infecção latente. A anemia normocítica normocrômica, com diminuição dos reticulócitos e resistência ao tratamento com eritropoietina, é a principal forma de apresentação da infecção por parvovírus B19 em transplante renal. O diagnóstico requer alto índice de suspeição clínica e realização de testes diagnósticos selecionados. Tratamento com imunoglobulina e suspensão dos imunossupressores durante a infecção mostraram-se eficazes. Os autores relatam sua experiência com cinco casos de infecção por parvovírus B19 em receptores de transplante renal de um hospital universitário. Os aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos são revistos.

Descritores: Transplante de rim; Infecção; Anemia; Parvovirus B19 humano

ABSTRACT

Kidney transplant recipients are more susceptible to infections, including by parvovirus B19, spread through the respiratory tract, acquired through the graft or reactivation of latent infection. Normocytic normochromic anemia, with decreased reticulocytes and resistance to erythropoietin treatment, is the most common presentation of Parvovirus B19 infection in renal transplant. Diagnosis requires a higher clinical suspicion and the performance of selected diagnostic tests. Treatment with immunoglobulin and suspension of immunosuppressive therapy during the infection may be effective. The authors report five cases of PB19 infection in kidney transplant patients at a hospital. The clinical, diagnostic, and treatment features are reviewed.

Keywords: Kidney transplantation; Infection; Anemia; Parvovirus B19, human

INTRODUÇÃO

Em 1975, Yvonne Cossart descobriu o parvovírus B19 (PVB19). Em 1981, o vírus foi associado à crise aplásica em doentes com anemia falciforme. Desde então, foi demonstrado que ele provoca outras doenças em todo o mundo.^(1,2)

A infecção ocorre durante a infância e, em menores taxas, durante a vida adulta, de forma que aproximadamente 85% dos adultos apresentam evidência soroló-

gica de infecção passada.⁽³⁻⁵⁾ O PVB19 infecta exclusivamente seres humanos.⁽⁵⁾

A transmissão da infecção ocorre por inalação do vírus por gotículas de aerossol, verticalmente da mãe para o feto e por transfusão sanguínea, transplantes da medula óssea (MO) e de órgãos sólidos.⁽⁶⁾

A maioria das infecções pelo parvovírus é assintomática,⁽³⁾ mas imunocomprometidos, fetos e pacientes com hemoglobinopatias podem ser seriamente acometidos.^(3,7)

¹ Hospital Geral de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

² Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

³ Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

⁴ Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 24/09/2019. **Data de aceite:** 30/10/2019.

Autor correspondente: Aline Moreira do Vale Mota. Rua Capitão Francisco Pedro, 1.290 – Rodolfo Teófilo – CEP 60430-375 – Fortaleza, CE, Brasil
Tel.: (85) 98815-1418 – E-mail: alinemvmota@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: CAAE 39798214.9.0000.5045 Número parecer: 2.174.880

Contribuição dos autores: Concepção e delineamento do projeto: CMCO e ESG.

Coleta, análise e interpretação de dados: AMVM, JCLN, LCOS, BON, SLS, PFCBF e CMCO.

Redação e revisão crítica do manuscrito: AMVM e CMCO.

Receptores de transplante renal são mais suscetíveis à infecção pelo PVB19, transmitido por via respiratória, adquirido do enxerto ou por reativação da infecção latente.⁽¹⁾ A infecção pelo parvovírus em transplantados renais permanece pouco conhecida e é subestimada.⁽⁸⁾

As manifestações comuns em imunossuprimidos são aplasia pura dos eritócitos e outras citopenias.⁽⁷⁾ Assim, o diagnóstico deve ser considerado em transplantados com anemia inexplicada e reticulocitopenia ou pancitopenia.⁽¹⁾

A imunoglobulina intravenosa (IVIG), associada à troca ou à suspensão dos imunossupressores, mostrou-se favorável no tratamento de um grande número de pacientes imunocomprometidos.⁽¹⁾

O presente trabalho relata cinco casos de infecção por PVB19 em receptores de transplante renal de um hospital universitário do Nordeste brasileiro, com ênfase em aspectos clínicos, diagnósticos e resposta terapêutica. Os casos reportados são comparados com os de outras regiões geográficas descritas em vários estudos.

RELATO DOS CASOS

No período entre 2000 e 2013, em uma população de 878 transplantes renais realizados no Hospital Univer-

sitário Walter Cantídio, em Fortaleza (CE), foram identificados cinco casos com suspeita clínica de infecção por PVB19. Foram três pacientes do sexo masculino, com idade entre 21 e 66 anos, todos receptores de transplante de doador falecido e que apresentaram quadro clínico sugestivo de parvovirose entre 1 mês a 4 anos pós-transplante renal. Em relação à terapia imunossupressora, a terapia de indução foi timoglobulina em dois casos e basiliximab em três, e a terapia de manutenção foi prednisona/tacrolimus/micofenolato em quatro casos e tacrolimo/everolimo em um caso.

As características clínico-epidemiológicas, laboratoriais e diagnósticas dos casos relatados estão apresentadas nas tabelas 1 a 3. As biópsias da MO do caso 3 estão mostradas nas figuras 1 e 2.

O tratamento instituído foi imunoglobulina humana intravenosa (IVIG) 400mg/kg ao dia durante 5 dias em todos os casos, associado à suspensão temporária da droga antiproliferativa (micofenolato em quatro pacientes e everolimo em um), com boa resposta clínica. O paciente do caso quatro evoluiu com recidiva da doença 2 meses pós-tratamento, sendo tratado com suspensão do micofenolato sódico e novo curso de IVIG, com boa evolução.

Tabela 1. Características clínico-epidemiológicas dos receptores de transplante renal com parvovírus B19

Característica	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Idade, anos	66	63	21	35	47
Sexo	Feminino	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino
Data do Tx	Outubro de 2005	Junho de 2011	Outubro de 2011	Dezembro de 2011	Mai de 2013
Tipo de doador	Falecido	Falecido	Falecido	Falecido	Falecido
Terapia de indução	Basiliximab	Basiliximab	Basiliximab	Timoglobulina	Timoglobulina
Imunossupressão	Prednisona + tacrolimo + micofenolato mofetil	Tacrolimo + everolimo			
Início dos sintomas (pós-Tx)	4 anos	5 meses	2 meses	3 meses	1 mês

Tx: transplante renal.

Tabela 2. Alterações laboratoriais em receptores de transplante renal com parvovírus B19

	Caso 1			Caso 2			Caso 3			Caso 4			Caso 5		
	Antes	B19	Após												
Hemoglobina, g/dL	11,4	6,5	10,8	9,1	5,7	15,5	10,2	6,7	13,6	10,3	6,1	13,8	11,0	6,3	17,1
Hematócrito, %	34,9	19,3	34,2	26,8	17,9	46,9	31,3	21,5	40,5	30	17,9	39	33,5	19	50,4
Reticulócitos, %	NR	0,7	NR	NR	0,77	3,35	NR	0,28	2,43	NR	0,33	1,63	NR	0,2	NR
Leucócitos, mm ³	8540	5860	8994	6580	1660	5480	11100	4670	4170	8920	5400	5410	3556	1270	6130
Plaquetas, x10 ³ /mm ³	246	259	243	719	161	133	332	178	218	349	161	171	304	128	202
Creatinina, mg/dL	0,9	3,5	4,1	0,6	1,6	0,9	1,4	1,4	1,1	2	2,5	2,1	1,5	1,4	1,1
Ureia, mg/dL	56	98	54	56	98	54	72	67	48	78	78	52	62	53	31

B19: durante a infecção; NR: não realizado.

Tabela 3. Diagnóstico de parvovírus B19 em receptores de transplante renal

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sorologia B19 IgM	Não realizado	Não reagente	Reagente	Não reagente	Positivo
Sorologia B19 IgG	Não realizado	Inconclusivo	Não reagente	Inconclusivo	Inconclusivo
PCR no sangue	Positivo	NR	NR	NR	Material insuficiente
PCR na MO	NR	NR	Negativo	Positivo	NR
Mielograma	Hiperplasia discreta da série eritroide Ferro medular aumentado	Aplasia pura da série eritroide	Aplasia pura da série eritroide Pró-eritroblastos megaloblastoides	Hipoplasia da série eritroide	Dismegacariopoiese (>10%) Diseritropoiese (>10%)
Biópsia óssea	Dismegacariopoiese Diseritropoiese leve		MO hipocelular com redução significativa eritroide e com achados sugestivos de infecção por parvovírus B19		

B19: parvovirus B19; PCR: reação em cadeia da polimerase; NR: não realizado; MO: medula óssea.

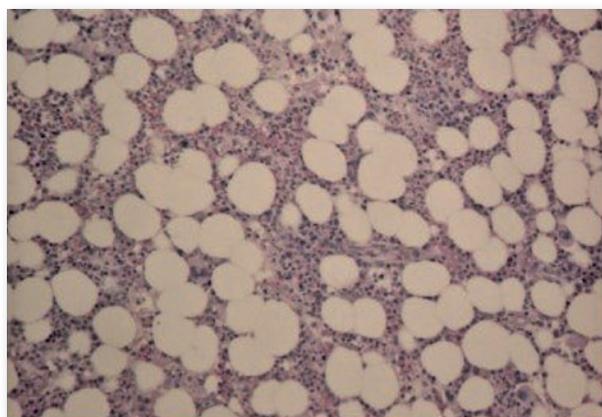


Figura 1. Biópsia de medula óssea do caso 2. Hipocelularidade do tecido hematopoiético (30% a 35%), com escassez dos componentes eritroides.

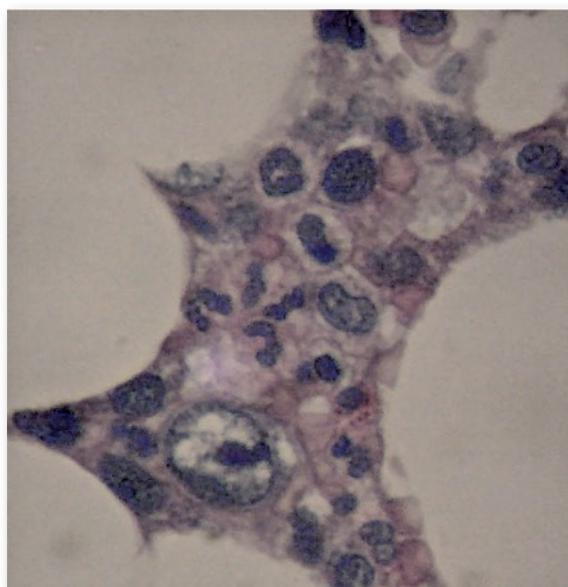


Figura 2. Biópsia de medula óssea do caso 2. Pró-eritroblastos gigantes com núcleos com inclusão viral (aspecto vesiculoso ou em vidro fosco). Citoplasma basófilo.

DISCUSSÃO

O PVB19 é um adenovírus pequeno, de aproximadamente 25nm, não envelopado e de cadeia simples, pertencente à família *Parvoviridae* e ao gênero *Eritrovirus*.⁽¹⁾

O primeiro caso de infecção por PVB19 em receptor de transplante renal foi relatado em 1986.^(3,4) Infecções são uma das principais causas de morbimortalidade em transplantados renais. A incidência nos 3 primeiros anos após o transplante é de 45 por 100 pacientes ao ano. O risco de infecção nos transplantados depende da intensidade da exposição a patógenos e do efeito de fatores que contribuem para a suscetibilidade do paciente à infecção, sendo o estado de imunossupressão um desses fatores.⁽⁹⁾

O presente estudo detectou infecção por PVB19 em 0,6% dos receptores de transplante renal, embora os autores acreditem que muitos outros pacientes apresentaram infecção subclínica e não foram investigados, já que não é rotina o seguimento pós-transplante com carga viral para PVB19.

Estudo recente avaliou 60 receptores de transplante renal no primeiro ano pós-transplante e demonstrou que 10% apresentaram viremia para PVB19, 13,3% para citomegalovírus, 11,7% para vírus Epstein-Barr, 8,3% para BK vírus, 8,3% para herpes vírus 6 (HHV-6) e 3,3% para adenovírus, colocando o PVB19 como terceira causa de infecção viral oportunista no primeiro ano do transplante, tornando a questão da triagem e do seguimento da infecção para PVB19 relevante nos transplantados.⁽⁸⁾

Além da infecção assintomática⁽⁵⁾ e do eritema infeccioso, outras manifestações incluem anemia, pancitopenia, crise aplásica transitória, hidropsia fetal não imune, artrite crônica, miocardite, hepatite, vasculite, doença renal, púrpura trombocitopênica idiopática e manifestações neurológicas.^(2,3)

Na ausência de resposta humoral ou celular, a replicação viral persiste por períodos prolongados, levando à viremia sustentada ou à infecção com curso fulminante ou crônico.⁽⁴⁾

Viremia ocorre na primeira semana de infecção, acompanhada de febre, mal-estar e depleção de células progenitoras eritroides na biópsia de MO.⁽⁴⁾ Essas células apresentam antígeno P, que são receptores para PVB19. Os vírus infectam, replicam-se e lisam essas células progenitoras. A distribuição nos tecidos por esse antígeno explica o tropismo do PVB19 para essas células e seus efeitos sobre hematopoiese. Pacientes sem antígeno P nos eritrócitos são resistentes à infecção.⁽⁶⁾

A aplasia eritroide pura e a anemia crônica grave são manifestações mais relatadas na infecção por PVB19 em receptores de transplante de órgãos (rTOS).⁽⁴⁾ Leucopenia, trombocitopenia ou pancitopenia podem ser observadas menos comumente.^(2,4,5,7) Assim, a infecção pelo PVB19 deve ser suspeitada em rTOS com anemia inexplicável, porque a prevalência nesse grupo de pacientes é relativamente alta.⁽¹⁾

No presente estudo, a anemia normocítica normocrômica (com hemoglobina entre 5,7 e 6,7g/dL), associada à reticulocitopenia, esteve presente em todos os casos, leucopenia em dois casos e a pancitopenia em um caso. A hemotransfusão foi necessária nos casos 2, 3 e 4.

A anemia é um problema frequente após o transplante renal, e 39% dos transplantados apresentam anemia crônica; destes, 9% têm anemia grave.^(1,10)

Além de infecções virais, outros fatores de risco para desenvolvimento de anemia após transplante são deficiência de eritropoietina, deficiência preexistente de ferro, mielotoxicidade por drogas (inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores de receptor da angiotensina, azatioprina (AZA) e micofenolatos (MMF e MYF), doença renal crônica de base, inflamação, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urêmica, microangiopatia trombótica e rejeição aguda.^(11,12)

A anemia por PVB19 após transplante foi observada entre 2 semanas a 63 meses, embora a maioria dos casos tenha sido detectada nos três primeiros meses.⁽⁴⁾ Nessa série de casos, três receptores apresentaram anemia nos três primeiros meses pós-transplante, um caso aos 5 meses e um aos 4 anos pós-transplante.

Em rTOS foram descritos febre, artralgia e *rash* em 25%, 7% e 6% dos pacientes com infecção pelo PVB19, respectivamente.⁽¹⁾ Altos níveis de transaminases hepáticas podem acompanhar a doença, e a parvovirose tem sido associada à hepatite grave, mas autolimitada, em algumas crianças.⁽²⁾ No presente estudo, três pacientes (casos 2, 3 e 4) apresentaram elevação das transaminases (até duas vezes o valor normal), dois apresentaram febre (casos 3 e 5), um teve diarreia (caso 1), e um teve mialgia (caso 3).

O diagnóstico da infecção por PVB19 é baseado em dados clínicos, na avaliação morfológica do sangue periférico e da MO, na sorologia ou na detecção viral direta de amostras desses órgãos citados ou de outros, como fígado, pulmão e rins.^(1,13)

Em relação aos casos relatados, a sorologia PVB19 IgM foi positiva nos casos 3 e 5, e a IgG foi inconclusiva nos casos 2, 4 e 5. A PCR para parvovírus foi positiva no soro do caso 1 e na MO do caso 4. O mielograma revelou aplasia/hipoplasia da série eritroide nos casos 2, 3 e 4 e diseritropoiese nos casos 1 e 5.

Em imunocomprometidos, a sorologia para parvovírus pode não ser confiável, devido à inadequada ou à retardada resposta imune mediada por anticorpos. O anticorpo PVB19 IgM esteve presente em 75% dos rTOS no momento do aparecimento da doença.⁽¹⁾ A detecção isolada de anticorpos IgG ao PVB19 é sugestiva de infecção remota e foi observada em 7% a 69,2% dos receptores de transplantados.^(1,10)

O PCR melhorou a detecção do DNA viral, mas alguns ensaios de PCR são incapazes de detectar os genótipos 2 e 3 do vírus e podem ser falsamente negativos no caso de viremia de alto nível (fase aguda).⁽¹⁾ A PCR detecta o vírus, e a viremia precede o aparecimento dos anticorpos IgM. Mais tarde, durante a infecção, os soros podem ser PCR-negativos e apresentar imunoglobulina IgM, que persiste por semanas após a viremia ser eliminada.⁽⁵⁾ DNA viral pode ser detectado por PCR no soro de alguns pacientes por longo tempo após fase aguda da infecção.⁽¹⁾

O exame da MO associado com hibridização *in situ* ou imuno-histoquímica pode ser útil no diagnóstico, quando a clínica é sugestiva de infecção pelo PVB19, mas a PCR e a sorologia são negativas.⁽¹⁾ No presente estudo, essas técnicas poderiam ter sido úteis no caso 2, no qual a sorologia e a carga viral foram negativas, e o diagnóstico baseou-se na clínica e no mielograma.

Morfologia patognomônica da MO por essa infecção é caracterizada por pronormoblastos gigantes com vacúolos citoplasmáticos proeminentes e inclusões intranucleares, embora características atípicas podem estar presentes em imunocomprometidos.^(2,4,5) Esses aspectos foram observados em no caso 3 do presente estudo. A biópsia da MO mostra diminuição ou ausência de precursores eritroides.^(2,4)

A abordagem terapêutica depende do estado imunológico, das condições subjacentes e das manifestações da infecção.⁽⁵⁾

A maioria dos casos de infecção em imunocompetentes não necessita de tratamento, porque os sintomas são transitórios, embora anti-inflamatórios não esteroídeos possam ser úteis em artropatias.⁽⁴⁾ Em pacientes com crise aplástica, podem ser necessárias transfusões de sangue até a hematopoiese ser restaurada.⁽⁷⁾

Para a aplasia eritroide pura e a infecção persistente em imunocomprometidos, a IVIG foi benéfica, sendo que regimes de 400mg/kg ao dia durante 5 a 10 dias foram úteis na maioria dos casos,^(1,4,12) o que também foi constatado nessa série de casos.

A redução dos imunossuppressores é recomendada no tratamento da infecção por PVB19, além da IVIG (ou sem IVIG nos casos menos graves).^(1,12,14) A AZA e o MMF são causadores de mielossupressão e, conseqüentemente, de anemia. Sirolimo pode causar mielossupressão mais grave, apesar desse efeito ser reduzido com o tempo. A AZA e os micofenolatos levam à supressão de células B, gerando especulação de que sua suspensão poderia levar ao aumento na produção de anticorpos anti-PVB19.⁽¹²⁾

Em relação ao tacrolimo, recomenda-se a conversão para ciclosporina nos casos de falência do tratamento com IVIG, antes da suspensão de toda a imunossupressão, devido ao risco de perda do enxerto.⁽¹²⁾ A troca dos imunossuppressores foi seguida de recuperação dos reticulócitos e da hemoglobina, com normalização dos valores hematimétricos em 3 meses.⁽²⁾ No presente estudo, o tratamento foi constituído pela redução da imunossupressão e pela terapia com IVIG, com boa resposta clínica e laboratorial.

A recidiva da anemia pode ocorrer até vários meses após o término do tratamento. A administração repetida de IVIG na dose de 2g/kg pode ser útil, mas alguns pacientes podem apresentar recidivas, com o máximo de três recorrências.^(1,12,14) A PCR usada para monitorizar a resposta à terapia não é conhecida, especialmente devido à viremia persistir durante meses.⁽¹²⁾ Por isso, pode ser razoável seguir a medição da hemoglobina e considerar a obtenção de PCR do PVB19 em caso de recorrência da anemia.⁽¹⁾

Na série de casos relatada, um paciente (caso 3) apresentou recidiva da anemia após 2 meses do quadro inicial, com boa resposta ao retratamento com IVIG e suspensão do MMF, além de posterior conversão para o everolimo. O everolimo pertence à classe dos inibidores da mTOR e caracteriza-se por sua ação antiproliferativa, tendo propriedades antivirais. Seu uso é útil em rTOS com elevado risco de desenvolvimento de infecções por CMV. Foi observado que os doentes tratados com everolimo desenvolviam menos complicações pelo CMV em comparação com doentes tratados com MMF,⁽¹⁵⁾ entretanto nada tem sido descrito em relação aos seus efeitos sobre a replicação do PVB19.

Até o momento, não há uma vacina aprovada contra o PVB19.⁽⁷⁾

CONCLUSÃO

Infecção por parvovírus B19 deve ser incluída no diagnóstico diferencial de anemia moderada a grave

inexplicada ou de pancitopenia em receptores de transplante renal. O diagnóstico da infecção requer alto índice de suspeição clínica e realização de testes diagnósticos selecionados, como mielograma, biópsia óssea, sorologia ou reação em cadeia da polimerase. Na série de casos relatados, a imunoglobulina humana e a redução da imunossupressão foram benéficas para permitir o clareamento do vírus, mas recidivas podem ocorrer. A indicação de seguimento preemptivo da carga viral de parvovírus B19 pós-transplante permanece em investigação.

REFERÊNCIAS

1. Eid AJ, Chen SF. Human parvovirus B19 in solid organ transplantation. *Ame J Transplant*. 2013;13:201-5. <https://doi.org/10.1111/ajt.12111>
2. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350(6):586-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030840>
3. Douvouiannis M, Litman N, Goldman DL. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1713-23. <https://doi.org/10.1086/599042>
4. Waldman M, Kopp JB. Parvovirus-B19-associated complications in renal transplant recipients. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3(10):540-50. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0609>
5. Florea AV, Ionescu DN, Melhem MF. Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(5):799-804. [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2007\)131\[799:PBIIIT\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2007)131[799:PBIIIT]2.0.CO;2)
6. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho Md, Fernandes AP, Dusse LM, Gomes KB. Human parvovirus B19 infection in a renal transplant recipient: a case report. *BMC Res Notes*. 2013;6:28. <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/6/28>
7. Cecílio WA, Oliveira MS. Etiopatogênese da infecção por parvovírus humano B19 e relação com leucemias agudas da infância. *Rev Bras Cancerol*. 2004;50(3):233-8.
8. Porignaux R, Vuiblet V, Barbe C, Nguyen Y, Lavaud S, Toupance O, et al. Frequent occurrence of parvovirus B19 DNAemia in the first year after kidney transplantation. *J Med Virol*. 2013;85(6):1115-21.
9. Karuthu S, Blumberg EA. Common Infections in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:2058-70. <https://doi.org/10.2215/CJN.04410512>
10. Khameneh ZR, Sephehvand N, Sohrabi V, Ghasemzadeh N. The seroprevalence of Parvovirus B19 among kidney transplant recipients: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [Internet]. 2014[cited 2020 Jul 31];25(1):16-21. Available from: <http://www.sjkdt.org/article.asp?issn=1319-2442;year=2014;volume=25;issue=1;spage=16;epage=21;aulast=Khameneh>
11. Oliveira CM, Timbó PS, Pinheiro SR, Leite JG, Timbó LS, Esmeraldo R.M. Post-transplant anemia and associated risk factors: the impact of steroid-free therapy. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(6):369-76.
12. Vicens NC, Carminatti M, Franco MF, Hallack Neto AE, Pinheiro HS. Anemia crônica no pós-transplante renal: parvovirose B19. *J Bras Nefrol*. 2012;34(3):303-8
13. Čapenko S, Kozireva S, Folkmane I, Bernarde K, Rozentāls R, Murovska M. Anemia as a complication of parvovirus b19 infection in renal transplant recipients. *Medicina (Kaunas)*. 2012;48(6):299-304.
14. Gosset C, Viglietti D, Hue K, Antoine C, Glotz D, Pillebout E. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients? *Transpl Infect Dis*. 2012;14(5):E64-70. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00773.x>
15. Radtke J, Dietze N, Spetzler VN, Fischer L, Achilles EG, Li J, Scheidat S, Thaiss F, Nashan B, Koch M. Fewer cytomegalovirus complications after kidney transplantation by de novo use of mTOR inhibitors in comparison to mycophenolic acid. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(1):79-88. doi:10.1111/tid.12494.