
Compromiso ocular por Citomegalovirus en el trasplante renal asociados al tratamiento inmunosupresor con belatacept: Reporte de 2 casos.



Autores:

Gianserra R, Pomeranz V, Trimarchi H.

COMPROMISO OCULAR POR
CITOMEGALOVIRUS EN EL
TRASPLANTE RENAL ASOCIADOS
AL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR
CON BELATACEPT:
REPORTE DE 2 CASOS.

Autores:

Gianserra R, Pomeranz V, Trimarchi H.

Servicio de Nefrología y Trasplante renal. Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia a:

Gianserra Raquel

Email: raquelgianserra@hotmail.com

Tel: (0381) 155427177

RESUMEN

Dentro de las drogas inmunosupresoras disponibles para el manejo del trasplante renal se encuentra el Belatacept. Hay pocos datos disponibles sobre la replicación viral y la infección ocular por Citomegalovirus (CMV) en pacientes que reciben Belatacept. Presentamos dos casos de compromiso ocular por CMV en pacientes con trasplante renal luego del cambio tardío de su inmunosupresión a Belatacept.

Métodos: Reporte de casos.

Resultados: El CASO A: paciente femenina de 72 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulopatía membranosa diagnosticada en 1983. Recibió un trasplante renal con donante cadavérico en 2008. Presentó deterioro de la capacidad visual, diagnosticándose retinitis por CMV. Presentó escasa respuesta a Ganciclovir, con aumento, intratratamiento, de la carga viral (CV) de CMV a 6000 copias/ml log 3.8, con mayor disminución de agudeza visual y empeoramiento en fondo de ojo. Se agregó Foscarnet con respuesta favorable. El CASO B: paciente de sexo femenino de 55 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a esclerosis focal y segmentaria por síndrome urémico hemolítico en la infancia. Recibió un trasplante renal con donante cadavérico en 2008. Presentó disminución de agudeza visual a predominio de ojo izquierdo, CV CMV de 1650 copias/ml, por lo que inicia Valganciclovir. Por diagnóstico de uveítis y retinitis por CMV se interna inicia tratamiento con Ganciclovir, y luego Valganciclovir vía oral. Su último control por oftalmología no mostró progresión de las lesiones.

Conclusión: No está claro el grado de implicancia en que el Belatacept predispone a la infección ocular por CMV y el mecanismo por el cual lo hace. El diagnóstico temprano de la retinitis por CMV y su tratamiento siguen siendo cruciales para obtener el mejor pronóstico visual para estos pacientes. Se podría considerar la monitorización regular de los títulos de CMV en sangre. Además, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de presentación de la retinitis por CMV, para iniciar una terapia antiviral y prevenir el daño ocular permanente.

Palabras Claves: Trasplante renal, retinitis, uveítis, Citomegalovirus, Belatacept.

ABSTRACT

Among the immunosuppressive drugs available for the management of kidney transplant is Belatacept. Few data are available on ocular viral replication and Cytomegalovirus (CMV) infection in patients receiving Belatacept. We present two cases of ocular CMV in kidney transplant patients after the late change of their immunosuppression to Belatacept.

Methods: Case report.

Results: CASE A: 72-year-old female patient with a history of chronic renal failure secondary to membranous glomerulopathy diagnosed in 1983. She received a kidney transplant with a cadaveric donor in 2008. She presented vision impairment, diagnosis of CMV retinitis. She presented little response to Ganciclovir, with an increase in intra-treatment of CMV CV to 6000 copies/ml log 3.8, with a greater decrease in visual acuity and worsening of the fundus. Foscarnet was added with a favorable response. CASE B: 55-year-old female patient with a history of CRF, secondary to focal and segmental sclerosis due to hemolytic uremic syndrome in childhood. She received a kidney transplant with a cadaveric donor in 2008. She presented a decrease in visual acuity with a predominance of the left eye, a CMV CV of 1650 copies / ml, for which she started Valganciclovir. CMV uveitis and mild retinitis was diagnosed, treatment with Ganciclovir was started, and then Valganciclovir orally. Her last ophthalmology check-up did not experience progression of the lesions.

Conclusion: It is unclear the degree of implication that Belatacept predisposes to CMV infection and the mechanism by which it does so. Early diagnosis of CMV retinitis and its treatment remain crucial to obtain the best visual prognosis for these patients. Regular monitoring of blood CMV titers could be considered. In addition, you should inform patients about the signs and symptoms of ocular CMV, to start antiviral therapy and prevent permanent eye damage.

Key Words: Kidney transplant, Cytomegalovirus, retinitis, uveitis, Belatacept.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal, ofreciendo una mejoría en la morbimortalidad y en la supervivencia de los pacientes.¹

Dentro de las drogas inmunosupresoras disponibles para el manejo inmunosupresor del trasplante renal se encuentra el Belatacept, un bloqueante selectivo de la coestimulación de los linfocitos T, que se une a CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos, bloqueando las señales coestimuladoras y disminuyendo la producción de interleucina 2, interferón γ , interleucina 4 y TNF α . Los linfocitos T activados son los mediadores predominantes del rechazo de los injertos.²

El Belatacept es un inmunosupresor relativamente nuevo, efectivo, y que evita la toxicidad renal y extra renal asociada con los Inhibidores de la Calcineurina (CNI), cuyos resultados a largo plazo están siendo evaluados.³

Con respecto a las infecciones virales, incluyendo la producida por Citomegalovirus (CMV), se observan con mayor frecuencia en pacientes que reciben CNI en comparación con los que reciben inhibidores de m-TOR⁴ y en pacientes que reciben derivados del ácido micofenólico en comparación con Azatioprina.⁵

Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la replicación viral y la infección por CMV en pacientes que reciben Belatacept, sobre todo a largo plazo⁶, y del compromiso ocular viral asociado a dicho inmunosupresor.

Presentamos a continuación dos casos de compromiso ocular por CMV en pacientes con trasplante renal luego del cambio tardío de su inmunosupresión a Belatacept.

CASOS CLÍNICOS

CASO A

Paciente femenina de 72 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulopatía membranosa diagnosticada en 1983. Recibió un trasplante renal con donante cadavérico en 2008. Recibía en forma crónica Meprednisona, Micofenolato sódico y Tacrolimus. Cuatro años antes del inicio de la clínica oftalmológica, por toxicidad renal y cardiovascular asociada a CIN se rota a Belatacept. En 2018, es decir 2 años después, evoluciona con reactivación de CMV, requiriendo reducción de dosis de Micofenolato sódico y tratamiento secuencial con Ganciclovir y luego Valganciclovir. Evoluciona con deterioro de la capacidad visual, diagnosticándose retinitis por CMV. Recibió Ganciclovir, luego Valganciclovir, y tratamiento local, sin mejoría, con pérdida progresiva de la visión. La paciente solicitó retomar el tratamiento con CIN y suspender el Belatacept. En internación posterior por neumonía secundaria a parainfluenza intercorre con mayor disminución

de agudeza visual del ojo derecho, detectándose en el fondo de ojo del lado izquierdo lesión hipopigmentada en polo posterior y lesiones leves similares en periferia (secuelas de episodio anterior), y en ojo derecho hemorragias puntiformes en arcadas temporales y retinitis en arcada y periferia, cuadro compatible con retinitis por CMV activo. Se realiza carga viral (CV) de CMV con resultado detectable con 1375 copias/ml (log 3.1).

Presentó escasa respuesta a Ganciclovir, con aumento de la CV CMV a 6000 copias/ml log 3.8, con mayor disminución de agudeza visual de ojo derecho y empeoramiento en fondo de ojo evidenciándose en ojo derecho aumento de la retinitis y hemorragias en arcada y temporal. No se pudo realizar test de resistencia al Ganciclovir por falta de cobertura.

Se agregó Foscarnet al tratamiento con respuesta favorable. Cumplió 32 días de tratamiento con Ganciclovir y 22 días de Foscarnet. Actualmente en tratamiento con Valganciclovir. Última CV CMV < 1000 copias/ml (log < 3) no detectable.

En control con fondo de ojos se objetiva mejoría de la inflamación retiniana.

CASO B

Paciente de sexo femenino de 55 años con antecedentes de IRC secundaria a esclerosis focal y segmentaria por síndrome urémico hemolítico en la infancia. Recibió un trasplante renal con donante cadavérico en 2008, inmunosupresión de mantenimiento: Tacrolimus, Micofenolato sódico y Meprednisona.

En 2009 se rota Tacrolimus a Everolimus. En 2012 intercorre con neumonitis grave secundaria a Everolimus, por lo que se vuelve a rotar a Tacrolimus. En 2013 se rota a Belatacept por toxicidad renal por Tacrolimus. Se interna en enero de 2020 por disminución de agudeza visual a predominio de ojo izquierdo, CV CMV de 1650 copias/ml, por lo que inicia Valganciclovir. Es evaluada por oftalmología y en el fondo de ojo se evidencia: ojo derecho normal, ojo izquierdo con escasos exudados inespecíficos en periferia temporal, escasos precipitados en descemet, cristalino con depósitos iridianos (uveítis), retinitis leve. Por diagnóstico de uveítis por CMV se interna e inicia tratamiento con Ganciclovir, y luego Valganciclovir vía oral. Su último control por oftalmología no mostró progresión de las lesiones.

DISCUSIÓN

La enfermedad por CMV se considera la complicación más frecuente después del trasplante de órganos sólidos.⁷

En Estados Unidos la tasa de prevalencia de seroconversión positiva de CMV es del 50%, aunque ésta varía según la edad, la geografía y el estado socioeconómico. En otros países la prevalencia del CMV se ha reportado entre 30-97%.⁸

La infección por CMV puede afectar a casi todos los órganos, presentándose en diversas formas,

como fiebre de origen desconocido, neumonía, mononucleosis *like*, leucopenia, trombocitopenia, gastroenteritis, hepatitis, encefalitis, mielitis, colitis, uveítis y neuropatía. Uno de los principales órganos diana para el CMV es el ojo, en forma de retinitis.⁸

Manifestaciones oculares:

En más de la mitad de los pacientes infectados, la retinitis por CMV es asintomática y se descubre durante el examen oftálmico de rutina. Cuando los síntomas oculares están presentes, incluyen: disminución de la agudeza visual, visión borrosa, escotomas centellantes y moscas volantes, siendo la visión borrosa el síntoma ocular más común.⁹

Las manifestaciones del fondo de ojo consisten en una retinitis necrotizante de espesor total, exudados blancos perivasculares, inflamación leve de la cámara anterior del vítreo, hemorragias, vasos sanguíneos envainados, acumulación de líquido subretiniano y necrosis activa adyacente a la retina cicatrizada. La presentación inicial puede variar desde pequeñas áreas focales que representan “manchas de algodón” hasta grandes lesiones con áreas de hemorragia difusa¹⁰

La característica más distintiva de la retinitis por CMV es un borde blanco opaco en la lesión, que refleja el edema retiniano y la necrosis. Esta opacidad tiende a ser mayor en pacientes con mayores grados de inmunosupresión. A medida que avanza la retinitis, la retina se vuelve atrófica y puede provocarse desprendimiento de la misma.¹¹

Tratamiento de la Retinitis por CMV

En cuanto al tratamiento de la retinitis por CMV, éste involucra la administración de medicación antiviral oral, endovenosa (IV) e intravítrea (IVI). Los principales medicamentos antiviricos empleados son: Valganciclovir (oral), Ganciclovir (IV, IVI), Foscarnet (IV, IVI) y Cidofovir (IV, IVI).¹¹

La ubicación de las lesiones nos marca, en gran medida, el algoritmo de tratamiento. Para los pacientes con lesiones que amenazan la vista se recomiendan inyecciones intravítreas junto con terapia sistémica. Para los pacientes sin lesiones que amenazan la vista de inmediato, la terapia sistémica sola con controles estrechos de fondo de ojo, es aceptable.¹¹

Los estudios comparativos de agentes sistémicos anti-CMV no han demostrado superioridad de uno sobre otro. La elección del medicamento antiviral es multifactorial y está influenciada por la capacidad de tolerar medicamentos orales, efectos adversos, interacciones medicamentosas y el cumplimiento previsto u observado de la terapia.¹²

Ganciclovir fue el primer agente antiviral aprobado para el tratamiento del CMV. El mecanismo principal de la acción es la inhibición de la replicación del ADN del CMV a través de una ADN polimerasa.¹³

Valganciclovir es un profármaco oral que se convierte en Ganciclovir, y fue aprobado para su uso en retinitis por CMV en el año 2000. Puede usarse para terapia de inducción y mantenimiento y tiene un

excelente perfil de absorción y concentraciones sistémicas del fármaco. ¹⁴

El Foscarnet inhibe la replicación del ADN del CMV, es altamente nefrotóxico y puede causar anormalidades electrolíticas. ¹¹

Cidofovir se fosforila por quinasas intracelulares e inhibe de forma competitiva la producción de desoxicitidinatrifosfato en el ADN viral a través de la ADN polimerasa. Debido a los efectos secundarios sistémicos como ser la nefrotoxicidad y el hecho que requieren una prehidratación intravenosa con solución salina y la administración de Probenecid en cada infusión, el Cidofovir no se usa actualmente como terapia de primera línea. ¹⁵

La terapia intravítrea única no se recomienda comúnmente, excepto en circunstancias en que la terapia sistémica está contraindicada. La monoterapia local puede utilizarse con mayor frecuencia en pacientes postrasplante. Las complicaciones asociadas con la terapia intravítrea incluyen aumento de la presión intraocular, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea e infección intraocular. ¹⁶

Se ha observado que los pacientes tratados en forma conjunta con Ganciclovir y Foscarnet tienen una mayor supervivencia que los que recibieron cualquiera de los dos medicamentos solos. No se observó toxicidad adicional con la combinación de Foscarnet y Ganciclovir en pacientes con enfermedad grave por CMV. ¹¹

Letermovir es un medicamento antiviral que, a partir de 2017, ha sido aprobado para la profilaxis en receptores de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas. La profilaxis con Letermovir resultó en menor riesgo de infección por CMV clínicamente significativa en comparación con placebo. ¹⁷

El Valganciclovir y el Ganciclovir se usan de forma rutinaria en el trasplante de órganos sólidos. Hay estudios en curso para evaluar el uso de Letermovir en pacientes con trasplante de órganos sólidos.

¹¹

Se están evaluando medicamentos dirigidos al ácido ribonucleico (ARN) y al bloqueo de la traducción del ARN a las proteínas necesarias para la replicación del CMV. ¹¹

Rol de la inmunosupresión y la enfermedad por CMV

No está claro el grado de implicancia en que el Belatacept predispone a la infección por CMV y el mecanismo por el cual lo hace.

En un estudio realizado por Glotz et al. se observó que en la terapia de inducción con Timoglobulina y con terapia de mantenimiento con Tacrolimus o Sirolimus, la tasa de infección por CMV fue estadísticamente mayor en el grupo de Tacrolimus. ¹⁸

Webster et al. mostraron que cuando los inhibidores de mTOR reemplazan a los antimetabolitos, el riesgo de infección por CMV se redujo en un 51%. ¹⁹

Grinyo et al descubrió que los pacientes que se roto su inmunosupresión a Belatacept tuvieron una

mayor incidencia de infecciones virales de cualquier tipo (14.6 frente a 11 por 100 personas-año) en comparación con los que recibieron Inhibidores de la Calcineurina.²⁰

En el estudio BENEFIT- EXT de fase III se comparó Belatacept con ciclosporina para pacientes que recibieron riñones de donantes con criterios extendidos y mostró una incidencia ligeramente mayor de infección por CMV en los tratados con Belatacept (2.20 frente a 1.94 frente a 1.71 por 100 personas-año)²¹ Estos datos contrastan con el estudio inicial de fase III de Belatacept (BENEFIT), que no informó un mayor riesgo de infección viral.²²

En contraposición a los hallazgos anteriores, el estudio realizado por Kamar et al. demostró que el Belatacept como terapia de mantenimiento en pacientes trasplantados renales no aumenta la incidencia de infecciones por CMV, BKV o JCV en comparación con la terapia con Ciclosporina.²³

En un artículo publicado en 2019 por Chen et al. se informan los primeros casos de retinitis por CMV en pacientes inmunosuprimidos con Belatacept.²⁴

En cuanto al compromiso ocular, existen pocos casos reportados al momento sobre retinitis por CMV asociados a terapia inmunosupresora con Belatacept.

Conclusión:

A medida que los agentes inmunosupresores y las tasas de sobrevida de los injertos renales fueron mejorando, las infecciones y los cánceres se han convertido en las principales barreras para la sobrevida libre de enfermedad después del trasplante. Actualmente hay una mayor cantidad de pacientes inmunosuprimidos con sobrevidas más prolongadas, por lo que se observa una mayor incidencia de infecciones oportunistas, entre ellas las infecciones virales.¹

En los casos presentados se enfatiza que la retinitis por CMV puede amenazar la visión en pacientes con trasplante renal. El diagnóstico temprano y el tratamiento de la retinitis siguen siendo cruciales para obtener el mejor pronóstico visual para estos pacientes. Se podría considerar la monitorización regular de los títulos de CMV en sangre. Además, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de presentación de la retinitis por CMV, para iniciar una terapia antiviral y prevenir el daño ocular permanente.

BIBLIOGRAFIA

1. Santhi Voora, Deborah B. Adey. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 73(6):866-879. Published online April 11, 2019. doi: 10.1053/ j.ajkd.2019.01.031
2. CP Larsen , TC Pearson , AB Adams , P. Tso , N. Shirasugi , E. Strobert , et al. Rational Development of LEA29Y (belatacept), a High-Affinity Variant of CTLA4-Ig with Potent Immunosuppressive Properties. *American Journal of Transplantation.* Vol 5, Núm 3 (2005) pág 443-453
3. Vincenti F , Rostaing L , Grinyo J , Rice K , Steinberg S , Gaithe L , Moal MC , Mondragon-Ramirez GA , Kothari J , Polinsky MS , Meier-Kriesche HU , Munier S , Larsen CP. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation *N Engl J Med.* 2016 28 de enero; 374 (4): 333-43. doi: 10.1056 / NEJMoa1506027
4. Samir G. Mallat, Bassem Y. Tanios, Houssam S. Itani, Tamara Lotfi, Ciaran McMullan, Steven Gabardi, Elie A. Akl, and Jamil R. Azzi CMV and BKPyV Infections in Renal Transplant Recipients Receiving an mTOR Inhibitor–Based Regimen Versus a CNI-Based Regimen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials *CJASN,* 2017, 12 (8) 1321-1336; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.13221216>
5. Bernabeu-Wittel, M., Naranjo, M., Cisneros, J. et al. Infections in Renal Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Versus Azathioprine-Based Immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21, 173–180 (2002). <https://doi.org/10.1007/s10096-001-0684-y>
6. J.F. Kühne, C. Neudörfl, K. Beushausen, et al., Differential effects of Belatacept on virus-specific memory versus de novo allo-specific T cell responses of kidney transplant recipients and healthy donors, *Transplant Immunology,* 2019, <https://doi.org/10.1016/j.trim.2020.101291>
7. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs.* 2018;78(11):1085-1103
8. Raymond R Razonable and Atul Humar. Transplant Infectious Diseases Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice *Transplante Clin.* 2019 Sep; 33 (9): e13512. doi: 10.1111 / ctr.13512.
9. William A. Pearce, Steven Yeh. Management of Cytomegalovirus Retinitis in HIV and Non-HIV Patients. *Practical Retina.* February 2016 · Vol. 47, No. 2
10. Mouna Hamouda, Rim Kahloun, Lazher Jaballah, Sabra Aloui, Habib Skhiri, Bechir Jelliti, Moncef Khairallah, Mezri Elmay Cytomegalovirus Ocular Involvement in a Kidney Transplant Recipient Experimental and Clinical Transplantation (2018) 4: 495-498
11. Munro M, Yadavalli T, Fonteh C, Arfeen S, Lobo-Chan AM. Cytomegalovirus Retinitis

- in HIV and Non-HIV Individuals. *Microorganisms*. 2019 Dec;8(1). DOI: 10.3390/microorganisms8010055.
12. Martin, D.F.; Sierra-Madero, J.; Walmsley, S.; Wolitz, R.A.; Macey, K.; Georgiou, P.; Robinson, C.A.; Stempien, M.J. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N.Engl. J. Med.* 2002, 346, 1119–1126 -
 13. Koval CE. Prevention and treatment of cytomegalovirus infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clinics*. 2018;32:581–597. doi:10.1016/j.idc.2018.04.008.
 14. Victoria Oakes, Dinesh Bahl and Suresh Antony, Cytomegalovirus Retinitis Diagnosis and Treatment in a Kidney Transplant Recipient, *Infectious Disorders - Drug Targets* (2019) 19: 1. <https://doi.org/10.2174/1871526519666191111100826>
 15. L. Fu, K. Santhanakrishnan, M. Al-Aloul, N. P. Jones & L. R. Steeples (2019): Management of Ganciclovir Resistant Cytomegalovirus Retinitis in a Solid Organ Transplant Recipient: A Review of Current Evidence and Treatment Approaches, *Ocular Immunology and Inflammation*, DOI: 10.1080/09273948.2019.1645188
 16. Wagle, A.M.; Biswas, J.; Gopal, L.; Madhavan, H.N. Clinical profile and immunological status of cytomegalovirus retinitis in organ transplant recipients. *Indian J. Ophthalmol.* 2002, 50, 115–121.
 17. Marty, F.M.; Ljungman, P.; Chemaly, R.F.; Maertens, J.; Dadwal, S.S.; Duarte, R.F.; Haider, S.; Ullmann, A.J.; Katayama, Y.; Brown, J.; et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 2433–2444. Razonable R, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;e13512. doi:10.1111/ctr.13512
 18. Denis Glotz, Bernard Charpentier, Daniel Abramovicz, Philippe Lang, Lionel Rostaing, Gerard Rifle, Yves Vanrenterghem, Francois Berthoux, Bernard Bourbigot, Michel Delahousse, Jean-Marc Chalopin, Elisabeth Cassuto and Nicole Lefrancois Thymoglobulin Induction and Sirolimus Versus Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil and Steroids. *Transplantation* 2010;89: 1511–1517
 19. APA Webster, Angela C.1,2,3; Lee, Vincent W. S.2; Chapman, Jeremy R.2; Craig, Jonathan C.1,3 Target of Rapamycin Inhibitors (Sirolimus and Everolimus) for Primary Immunosuppression of Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials, *Transplantation*: May 15th, 2006 - Volume 81 - Issue 9 - p 1234-1248 doi: 10.1097/01.tp.0000219703.39149.85
 20. Grinyo JM, Del Carmen Rial M, Alberu J, et al. Safety and efficacy outcomes 3 Years after switching to belatacept from a calcineurin inhibitor in kidney transplant recipients: results from a phase 2 randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69:587–594.
 21. A. Durrbach J. M. Pestana S. Florman M. del Carmen Rial L. Rostaing D. Kuypers A.

TABLAS Matas T, Wekerle M, Polinsky H, U. Meier-Kriesche S, Munier J, M. Grinyó Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 3192–3201.

22. F. Vincentia, B. Charpentierb, Y. Vanrenterghemc, L. Rostaingd, B. Bresnahan, P. Darjif, P. Massarig, G. A. Mondragon-Ramirez, M. Agarwali, G. DiRusso, C.-S. Lini, P. Gargiand C. P. Larsen A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study) *American Journal of Transplantation* 2010; 10: 535–546

23. Nadine Bassil, Lionel Rostaing, Catherine Mengelle, Siba Kallab, Laure Esposito, Joelle Guitard, Isabelle Cardeau-Desangles, Hugo Weclawiak, Jacques Izopet, Nassim Kamar. Prospective Monitoring of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, BK Virus, and JC Virus Infections on Belatacept Therapy After a Kidney Transplant, *Experimental and Clinical Transplantation* (2014) 3: 212-219

24. Jason Fan, Dan Gong, Cecile Truong, BA, Benjamin Miko, Jason Horowitz, Royce W. S. Chen. Cytomegalovirus retinitis with belatacept immunosuppression. *Retinal cases & brief reports* 00:1–5, 2019.