

## Resumen de la Evidencia: Medicamentos Fuera de Indicación de Ficha técnica

### REMFÍ-Nº 19 (Tacrolimus. Trasplante pulmonar)

Los resúmenes REMFI son documentos de consulta cuando no existan alternativas farmacoterapéuticas comercializadas o autorizadas que sean apropiadas para tratar a un paciente individual para una cierta indicación.

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes, con la finalidad de tomar decisiones, y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales.

Se han revisado críticamente las fortalezas y debilidades de la evidencia más relevante publicada hasta la fecha de elaboración del documento, pero este documento **NO ES UNA GUIA, ni se debe de considerar como unas recomendaciones válidas para su uso en la práctica clínica habitual.**

Son recomendaciones de uso en los supuestos especificados en el artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

## INTRODUCCIÓN/PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

### 1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

Este resumen de la evidencia proporciona información tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes con la finalidad de tomar decisiones y refrendar la elaboración y la actualización de guías y protocolos locales, sobre la inmunosupresión en trasplantados pulmonares. Su objetivo es la normalización de la utilización de tacrolimus, sin indicación aprobada en ficha técnica, en el esquema de inmunosupresión en trasplante pulmonar, tanto en paciente adulto como pediátrico.

## 2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE TACROLIMUS

| TACRÓLIMUS (TAC)                          |  |
|---|--|
| <b>Grupo farmacoterapéutico</b>           | Inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina (código ATC L04AD02)  |
| <b>Presentaciones</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tacrolimus cápsulas duras:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presentaciones de 0,5 mg; 1 mg; 2 mg y 5 mg</li> </ul> </li> <li>▪ Tacrolimus granulado para suspensión oral en sobres:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presentaciones de 0,2 mg y 1 mg.</li> </ul> </li> <li>▪ Tacrolimus cápsulas duras de liberación prolongada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presentaciones de 0,5 mg; 1 mg; 3 mg y 5 mg</li> </ul> </li> <li>▪ Tacrolimus comprimidos de liberación retardada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Presentaciones de 0,75 mg; 1 mg y 4 mg.</li> </ul> </li> <li>▪ Tacrolimus concentrado para perfusión IV 5 mg/ml.</li> </ul> |
| <b>Indicaciones autorizadas en España</b> | <p>Profilaxis del rechazo de <b>trasplante</b> en receptores de aloinjertos <b>hepáticos o renales</b>.</p> <p>Profilaxis del rechazo de <b>trasplante</b> en receptores de aloinjertos <b>cardíacos</b> (en algunas presentaciones).</p> <p>Tratamiento del rechazo de <b>aloinjertos resistentes</b> a los tratamientos con otros medicamentos inmunosupresores.</p>   |
| <b>Farmacocinética</b>                    | <p>Absorción vía oral, biodisponibilidad del 20-25%, C<sub>max</sub>=1-3horas. Disminuye la biodisponibilidad en presencia de alimentos, se recomienda administrar con el estómago vacío.</p> <p>Importante unión a eritrocitos (cociente sangre/plasma 20:1). La fracción plasmática se une ampliamente a la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1 (&gt;98%).</p> <p>Metabolismo hepático mediante el Cit P450-3A4. Metabolitos inactivos. Aclaramiento total 2,25 l/h. Eliminación por heces.</p>   |
| <b>Posología</b>                          | El tratamiento con TAC requiere un control cuidadoso realizado por personal debidamente cualificado y equipado. Únicamente médicos con experiencia en terapia inmunosupresora deben recetar este medicamento   |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>y realizar cambios en el régimen inmunosupresor. Se monitorizan las concentraciones sanguíneas para ajustar la dosis óptima.</p> <p>Se recomienda administrar la dosis oral diaria dividida en dos tomas (por ejemplo, por la mañana y por la noche). Se deben ingerir las cápsulas inmediatamente una vez extraídas del blister. Se debe advertir a los pacientes de que no traguén el desecante. Las cápsulas deben tragarse con líquido (preferiblemente agua). Las cápsulas deben administrarse generalmente con el estómago vacío o al menos una hora antes, ó 2-3 horas después de la ingesta de alimentos, para obtener la máxima absorción.</p> <p>En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles mínimos en sangre dentro de los límites recomendados. En insuficiencia renal no es necesario un ajuste de dosis.</p>   |
| <p><b>Contraindicaciones</b></p>        | <p>Hipersensibilidad a Tacrolimus u otros macrólidos</p> <p>Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.</p>   |
| <p><b>Principales interacciones</b></p> | <p>Se han observado interacciones fuertes con agentes <b>antifúngicos</b> como ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol, el antibiótico macrólido <b>eritromicina</b> o <b>inhibidores de la proteasa VIH</b> (por ejemplo, ritonavir). El uso concomitante de estas sustancias puede requerir menores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.</p> <p>Se han observado interacciones más débiles con clotrimazol, claritromicina, josamicina, nifedipino, nicardipino, diltiazem, verapamilo, danazol, etinilestradiol, omeprazol y nefazodona.</p> <p>Se ha demostrado in vitro que las siguientes sustancias son inhibidores potenciales del metabolismo de tacrolimus: bromocriptina, cortisona, dapsona, ergotamina, gestodeno, lidocaína, mefenitoína, miconazol, midazolam, nilvadipino, noretisterona, quinidina, tamoxifeno, troleandomicina.</p> <p>Se ha descrito que el jugo de pomelo eleva el nivel sanguíneo de tacrolimus, y por lo tanto debe evitarse.</p> <p>Lansoprazol y ciclosporina pueden inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4, y por lo tanto aumentar las</p> |

concentraciones de tacrolimus en sangre total.

Se ha demostrado clínicamente que las siguientes sustancias disminuyen los niveles sanguíneos de tacrolimus:

- Se han observado interacciones fuertes con rifampicina, fenitoína o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) que pueden requerir mayores dosis de tacrolimus en prácticamente todos los pacientes.
- También se han observado interacciones clínicamente significativas con fenobarbital. Se ha demostrado que las dosis de mantenimiento de corticoesteroides reducen los niveles sanguíneos de tacrolimus.
- Dosis elevadas de prednisona o metilprednisolona administradas para el tratamiento del rechazo agudo pueden aumentar o disminuir los niveles sanguíneos de tacrolimus. Carbamacepina, metamizol e isoniazida pueden disminuir las concentraciones de tacrolimus.

Tacrolimus es un conocido inhibidor de CYP3A4; por lo tanto, su uso concomitante con medicamentos conocidos por metabolizarse por vías dependientes de CYP3A4 puede afectar el metabolismo de dichos medicamentos.

El uso concurrente de tacrolimus con medicamentos con conocidos efectos nefrotóxicos o neurotóxicos puede elevar el nivel de toxicidad (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos, inhibidores de la girasa, vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprim, AINEs, ganciclovir o aciclovir).

Se ha observado el aumento de la nefrotoxicidad después de la administración de anfotericina B e ibuprofeno junto con tacrolimus.

Debido a que el tratamiento con tacrolimus puede asociarse con hiperpotasemia, o puede elevar la hiperpotasemia previa, debe evitarse la toma elevada de potasio o diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, triamterene o espironolactona).

Los inmunosupresores pueden influir sobre la respuesta a la vacunación, y, por ello, las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Tacrolimus se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Deben considerarse posibles interacciones con otros medicamentos con alta

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | afinidad conocida por las proteínas plasmáticas (por ejemplo, AINE, anticoagulantes orales o antidiabéticos orales).   |
| <b>Efectos adversos principales</b> | <p><u>Muy frecuentes:</u> diarrea, náuseas, temblor, dolor de cabeza, insuficiencia renal, hiperglucemia, diabetes mellitas, hiperpotasemia, hipertensión arterial, insomnio.</p> <p><u>Frecuentes:</u> Taquicardia y alteraciones isquémicas coronarias, anemia, leucopenia, trombocitopenia, leucocitosis, visión borrosa, fotofobia, alteraciones oculares, acúfenos, disnea, faringitis, resfriado, congestión nasal, derrame pleural, alteraciones del parénquima pulmonar, prurito, rash, alopecia, acné, aumento sudoración, artralgia, calambres, dolor en extremidades y en la espalda, Hipomagnesemia, sobrecarga de líquidos, hiperuricemia, disminución del apetito, anorexia, acidosis metabólica, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, alteraciones electrolíticas, hemorragias, sucesos tromboembólicas e isquémicos, alteraciones vasculares periféricas e hipotensoras, astenia, alteraciones febriles, edema, dolor y malestar, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de peso, alteración de la percepción de la temperatura corporal, alteración de la función y enzimas hepáticas, colestasis e ictericia, daño hepatocelular, hepatitis, colangitis, ansiedad, coinfección y desorientación, depresión, alteraciones del humor, pesadillas, alucinaciones, alteraciones mentales.</p> |

### 3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Las especialidades farmacéuticas de vía oral tanto en cápsulas como en granulado para suspensión oral, se clasifican como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario, y requieren por tanto su correspondiente visado de inspección médica previo a su dispensación a través de oficinas de farmacia. La presentación como solución para perfusión está clasificada como de Uso Hospitalario por lo que para este apartado del documento REMFI detallaremos, la utilización del tacrólimus en sus formulaciones vía oral correspondientes al año 2016 en toda la Comunidad Valenciana:


Se han prescrito 14.661 tratamientos de tacrólimus, mayoritariamente en la formulación de cápsulas duras de liberación prolongada. La presentación más prescrita fue la de 1 mg (6.845

Direcció General de Farmàcia  
i Productes Sanitaris

tratamientos), seguida de la de 0,5 mg (4.277 tratamientos), y las de 3 mg (2.275 tratamientos) y 5 mg (1.874 tratamientos).

Respecto a los diagnósticos asociados, el 94,17% de los tratamientos prescritos se asociaron a diagnósticos de trasplantes, principalmente trasplantes renales (10.174 tratamientos) y hepáticos (3.453 tratamientos). 515 tratamientos se asociaron a trasplantes cardíacos y 308 tratamientos (2,1% del total de tratamientos en trasplantes) se asociaron a trasplantes pulmonares, indicación que se aborda en este documento REMFI.

#### 4.- PROBLEMA DE SALUD



El trasplante pulmonar es una opción de tratamiento bien consolidada en pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. El trasplante pulmonar está implantado en la mayor parte de los países desarrollados desde hace más de 15 años y muchos países en vías de desarrollo están iniciando sus propios programas. Los datos indican que es una actividad en crecimiento. Se puede establecer un cálculo aproximado que sitúa la actividad mundial en alrededor de 2.900-3.000 trasplantes pulmonares por año. En España, líder en generación de órganos gracias a una sociedad concienciada y a un sistema de coordinación genuino, el trasplante pulmonar ha tenido un desarrollo en consonancia. Nuestro país, que representa aproximadamente el 0,8% de la población mundial, realiza alrededor del 6% de los trasplantes pulmonares que se hacen anualmente en el mundo. Esta cifra, cercana a los 200 trasplantes pulmonares anuales, tiene buenas perspectivas de ser superada en el futuro cercano, dando a los pacientes en fallo respiratorio crónico una posibilidad de poder beneficiarse de un trasplante pulmonar.


Existen pocos estudios que analicen la eficacia de los fármacos inmunosupresores en el trasplante pulmonar. La mayor parte de estudios son retrospectivos, establecen comparaciones con controles históricos o incluyen un escaso número de pacientes. Por ello, las prácticas de inmunosupresión empleadas en la mayor parte de centros de trasplante pulmonar, se basan en los resultados obtenidos en otros órganos y en los datos del registro internacional, que almacena más de 30.000 procedimientos.

La inmunosupresión en el trasplante pulmonar puede ser considerada en distintas etapas: inmunosupresión durante el periodo de inducción, inmunosupresión de mantenimiento, tratamiento del rechazo agudo y crónico del injerto y manejo del rechazo humoral.

La inmunosupresión moderna se inició hace más de 30 años con la introducción de la ciclosporina A (CyA), que en combinación con la azatioprina y los corticoides, ha constituido la base de la inmunosupresión de mantenimiento en el trasplante pulmonar. La introducción de nuevos inmunosupresores como el tacrólimus (Tac), el micofenolato (MCF) o los inhibidores TOR (mTOR), ha permitido ampliar los esquemas de inmunosupresión con objeto de obtener la máxima eficacia inmunosupresora, con los menores efectos adversos, e "individualizar la inmunosupresión" en cada paciente en concreto, en función del riesgo de rechazo y la comorbilidad subyacente. Los esquemas de inmunosupresión de mantenimiento actualmente empleados se fundamentan en una triple terapia constituida por los inhibidores de la calcineurina (ICN), CyA o Tac, asociados a un antimetabolito, azatioprina (Aza) o MCF y corticoides. Los inhibidores de mTOR (sirolimus, everolimus) se han introducido como alternativa a los antimetabolitos y ocasionalmente en sustitución de los ICN, con resultados dispares. El esquema de inmunosupresión empleado con mayor frecuencia en el trasplante pulmonar es la combinación Tac/MMF/corticoides.

Tras un episodio de rechazo la inmunosupresión de mantenimiento debe ser revisada y "optimizada". Cuando el rechazo agudo se produce sin ningún factor desencadenante conocido y en presencia de niveles óptimos de inmunosupresión, deberemos considerar un cambio en la inmunosupresión de mantenimiento y/o la adición de un inhibidor de la mTOR.

##### 5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE



La información incluida en este REMFI es una adaptación del "PROTOCOLO FARMACOTERAPÉUTICO PARA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS FUERA DE FICHA TÉCNICA: INMUNOSUPRESIÓN EN TRASPLANTE PULMONAR" del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, aprobado en Comisión de Farmacia y Terapéutica (acta nº 94 de fecha 28/6/2013). Las propuestas están avaladas por la bibliografía disponible (referenciada al final del presente documento) así como por la amplia experiencia acumulada en el Hospital UP La Fe en el tratamiento del paciente trasplantado pulmonar con estos inmunosupresores.

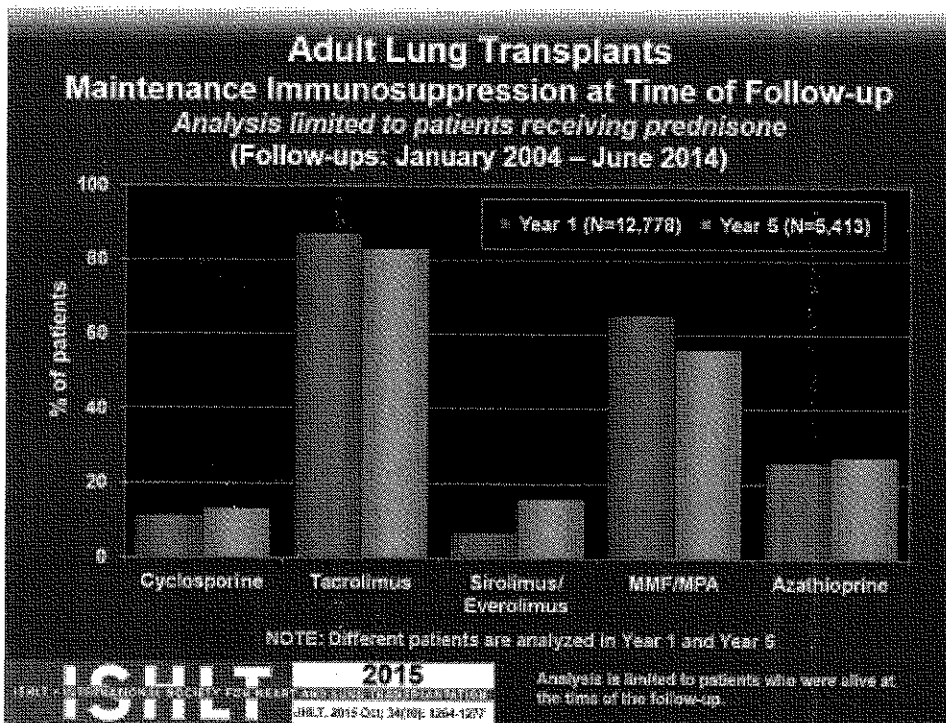
Las principales ventajas de los fármacos incluidos en el protocolo son las siguientes:

- Inmunosupresión adecuada.
- Menor incidencia de bronquiolitis obliterante en los pacientes tratados con Tacrolimus.
- Diferente perfil de efectos adversos de tacrólimus frente a ciclosporina.

Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris

- Estabilización de la función pulmonar en pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante tras sustitución de ciclosporina por tacrólimus.
- Mayor eficacia de micofenolato frente a azatioprina en combinación con ciclosporina o tacrólimus.
- Everolimus:
  - Mejoría de la función renal.
  - Prevención del rechazo agudo precoz.
  - Permite ahorrar anticalcineurínico
  - Prevención y tratamiento de estenosis de la sutura bronquial
  - Tratamiento del rechazo crónico (fase temprana del BOS).
  - Inmunosupresión adecuada en caso de retirada de anticalcineurínico por neurotoxicidad.
  - Manejo de pacientes con linfoma.
  - Manejo de pacientes con replicación frecuente CMV.

En la siguiente imagen puede verse el grado de utilización del tacrolimus para el mantenimiento de pacientes trasplantados de pulmón, en comparación con el resto de inmunosupresores.





## CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

### 1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Para profilaxis y tratamiento del rechazo en pacientes trasplantados pulmonares en el que el tacrólimus se utiliza, junto a corticoides, en diferentes esquemas de triple terapia inmunosupresora. En particular, en pacientes con síndrome de bronquiolitis obliterante, la sustitución de ciclosporina por tacrólimus ha demostrado una estabilización de la función pulmonar.

### 2.- POSOLOGÍA

- Posología adulto (dosis inicio con ajustes posteriores):
  - IV: 0,01-0,05 mg/kg/día en perf. continua 24 h
  - Oral: 0,10-0,20 mg/kg/día, dividida en dos tomas (si comprimidos de liberación rápida)
- Posología pediátrica (dosis inicio con ajustes posteriores):
  - IV: 0,03 mg/kg/día perf. continua
  - Oral: 0,3 mg/kg/día en 2-3 dosis

En pacientes trasplantados de pulmón, se pueden requerir dosis superiores a las indicadas por problemas de absorción, especialmente en pacientes pediátricos y pacientes con fibrosis quística.

### 3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

Hoy por hoy el tratamiento inmunosupresor en trasplantados pulmonares es indefinido, con ajustes de dosis y/o de tipo de inmunosupresor en función de tolerancia y medición de niveles plasmáticos.

Condiciones de prescripción:

- Prescripción: En Abucasis /MPRE
- Prescripción inicial: Neumólogo/Cirujano torácico con experiencia en trasplante pulmonar.

Direcció General de Farmàcia  
i Productes Sanitaris

- Visado: Inspector
- Prescripciones sucesivas: Neumólogo/Cirujano torácico con experiencia en trasplante pulmonar. Se puede autorizar la prescripción del médico de familia o de otro especialista cuando la prolongación esté comprendida dentro de un periodo de tratamiento claramente definido en el momento de la indicación<sup>1</sup>.
- Visados sucesivos: Inspector.
- Dispensación: Oficinas de Farmacia
- Financiación: Según acreditación del paciente en SIP.
- Retirada del visado: Condicionado al tiempo de visado autorizado.

#### 4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN

Códigos CIE a los que puede asociarse la prescripción:

- **33.5X**: Trasplante de pulmón
- **V58.44**: Asistencia posterior tras trasplante
- **V42.6**: Órgano o tejido sustituido por trasplante (Pulmón)

El informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a Inspección debe contener los siguientes datos:

- Diagnóstico y evolución clínica.
- Historia farmacoterapéutica: Mención de los medicamentos que esté tomando el paciente y que no estén incluidos en el historial farmacoterapéutico de GAIA.

#### 5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Román A, Ussetti P, Solé A, Zurbano F, Borro JM, Vaquero JM et al. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Arch Bronconeumol. 2011;47:303-9

<sup>1</sup> Por ejemplo, si en la indicación se establece que el tratamiento es para un año, la emisión de recetas de continuación dentro de este año podría realizarse por cualquier otro especialista.

Direcció General de Farmàcia  
i Productes Sanitaris

2. Ussetti P. Inmunosupresión en el trasplante pulmonar. In:., editors. Trasplante al día [Internet]. 1 ed. Barcelona (Spain): Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 01/10/2013 [cited 2014 Nov 19]. <http://goo.gl/SOvXw4> .
3. McShane PJ, Bhorade S. Maintenance immunosuppression following lung transplantation. UpToDate (last updated 26/07/2012). [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). 2013
4. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, de La Torre M, Varela A, Zurbano F, Mons R, Morales P, Pastor J, Salvatierra A, de Pablo A, Gámez P, Moreno A, Solé J, Román A. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). Arch Bronconeumol, 2013;49:70-8.
5. Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G et al. Tacrolimus and mycophenolate mofetil as first line immunosuppression after lung transplantation. European society for Organ Transplantation 22 (2009) 635-643.
6. Fan Y, Xiao YB, Weng YG. Tacrolimus versus cyclosporine for adult lung transplant recipients: A meta-analysis. Transplantation Proceedings (2009), 41, 1821-1824.
7. Zuckermann A, Reichenspurner H, Birsan T et al. Cyclosporine A versus tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil and steroids as primary immunosuppression after lung transplantation: one-year results of a 2-center prospective randomized trial. The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2003, 125 (4):891-900.
8. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, Roman A, Aris R, Solé A, Hmissi A, Pirron U. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. American Journal of Transplantation 2006;6:169-177.
9. Borro JM, Bravo C, Solé A, Ussetti P, Zurbano F, Lama R, De la Torre M, Román A, Pastor A, Laporta R, Cifrián JM, Santos F. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. Transplant Proc. 2007 Sep;39(7):2416-9.
10. Borro JM, Calvo V, Morales P, Morant P, Sales G, Ferrer J. El trasplante pulmonar en la fibrosis quística. An Esp Pediatr 1996;45:505-10.
11. Lázaro-Carrasco MT, Morales P, Ferreiro MJ, Borro JM, Varela A, Vicente R, Ramos F, Estada JA. Trasplante pulmonar en la fibrosis quística. Resultados de la Clínica Puerta de Hierro (Madrid) y el Hospital La Fe (Valencia). Rev Clin Esp 1999;199: 280-4.

Direcció General de Farmàcia  
i Productes Sanitaris

12. Corris P, Glanville A, McKneil K, Wahlers T, Mamelock R, Knoop C, Egan J, Speich R, Martensson G, Svendsen U, Hummel M, Borro J, Carreño MC, Morales P, Varela A, Bravo C, Chan C, Lama R, Román A, Salvatierra A, Van Der Bij O, Verleden G, Bell S, Caubarrere L, Stern M, Eriksson L, Geiran O, Guillemain R. One year analysis of an ongoing international randomized study of mycophenolate mofetil (MMF) vs azathioprine (AZA) in lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:149-150.
13. Roman A, Ussetti P, Zurbano F, Borro JM, Solé A, Carreño MC, Santos F. A retrospective 12-month study of conversion to everolimus in lung transplant recipients. *Transplant Proc.* 2011; 43(7): 2693-8.
14. Gullestad L, Mortensen SA, Eiskjaer H, et al. Two-year outcomes in thoracic transplant recipients after conversion to everolimus with reduced calcineurina inhibitor within a multicenter, open-label, randomized trial. *Transplantation* 2010; 90(12): 1581-9.
15. De Pablo A, Santos F, Solé A, et al. Recommendations on the use of everolimus in lung transplantation. *Transplantation Reviews* 2013; 27: 9-16.
16. Treede H, Glanville AR, Klepetko W et al Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 797-804