Transplant bronchiolitis obliterans: Deja vu

In this issue of the *Canadian Respiratory Journal*, the University of British Columbia Lung Transplant Group examines methods of diagnosing post-transplant bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), a common and frequently devastating complication of lung transplants (pages 76 to 83). Indeed, it is my impression that it is this syndrome, more than any other pathology, that limits the utility of the transplant procedure. It occurs in nearly one-half of transplant recipients, and when it does, its course is often remorseless, with progressive airways obstruction and eventual respiratory failure. It is thought to be due to chronic graft rejection and is usually treated with increased immunosuppression, which most often does not work. Understandably, the transplant community believes that earlier detection of BOS, coupled with earlier treatment, may result in better outcomes.

Nick R Anthonisen

Cook et al (pages 76 to 83) looked at the capacity of a number of tests to detect BOS, using what I regard as a strong design. They examined 22 transplant recipients at two points in time, approximately one and two years after the procedure. BOS was defined as a 20% drop in forced expiratory volume in 1 s (FEV_1) in the post-transplant period. At the first examination, five of 22 patients had BOS, and at the second examination, 10 of 22 did. This allowed Cook et al to look at the sensitivity and specificity of a variety of tests at each time point, and also to determine whether abnormal tests on the first examination predicted the presence of BOS at the second examination. The inclusion of post-transplant patients who did not have BOS at either occasion was an excellent and obvious control, and makes the study somewhat unusual in the transplant literature.

The other tests studied were the maximum midexpiratory flow (MMEF), indexes of maldistribution of ventilation and perfusion derived from appropriate radioisotope scans, and indexes derived from high resolution computed tomography scans, including air trapping after expiration, mosaic perfusion patterns and bronchial dilation. This is an impressive armamentarium. They found that patients with BOS (low FEV_1) all had low values of MMEF, but so did a significant fraction of those without BOS. The other tests were somewhat less frequently abnormal in BOS patients, but were also commonly abnormal in those without BOS. Worse, test abnormalities at the first examination did not predict the presence of BOS at the second examination with any reliability, though abnormal ventilation distribution on the initial radioisotope scan did relate to the severity of subsequent BOS; that is, people with severe BOS at the second examination were likely to have had abnormal ventilation distribution at the first examination. Justifiably, in my view, Cook et al conclude that the bat-

Une bronchiolite oblitérante après une greffe : Une illusion de déjà vu

Dans le présent numéro du *Canadian Respiratory Journal*, le groupe des greffes pulmonaires de l'université de la Colombie-Britannique examine les méthodes diagnostiques d'un syndrome de bronchiolite oblitérante (SBO) après une greffe, une complication courante et souvent dévastatrice des greffes pulmonaires (pages 76 à 83). En fait, j'ai l'impression que c'est ce syndrome, plus que toute autre pathologie, qui limite l'utilité de la greffe. Il se manifeste chez près de la moitié des greffés et, lorsque c'est le cas, son évolution est souvent implacable, causant une occlusion progressive des voies respiratoires pour se terminer par une insuffisance respiratoire. On pense que ce phénomène est causé par un rejet chronique de la greffe, qui est généralement traité par une augmentation des immunosuppresseurs, presque toujours inefficaces. Tout naturellement, la collectivité qui s'intéresse aux greffes pense qu'un dépistage précoce du SBO, couplé à un traitement plus rapide, pourrait susciter des issues plus favorables.

Cook et coll. (pages 76 à 83) ont examiné la capacité d'un certain nombre d'épreuves à dépister le SBO, au moyen de ce que je considère comme une méthodologie solide. Ils ont examiné 22 greffés à deux moments, environ un an et deux ans après l'intervention. Le SBO a été défini comme une chute de 20 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) pendant la période suivant la greffe. Au premier examen, cinq des 22 patients ont souffert d'un SBO, tandis qu'au deuxième examen, 10 d'entre eux en souffraient. Ainsi, Cook et coll. ont pu examiner la sensibilité et la spécificité de diverses épreuves à chacune de ces deux occasions et déterminer si des épreuves anormales au premier examen étaient prédictives d'un SBO au deuxième examen. L'inclusion de greffés sans SBO dans les deux cas a constitué un contrôle excellent et évident et a rendu l'étude quelque peu inhabituelle dans la documentation sur les greffes.

Les autres essais étudiés ont été le débit expiratoire maximal médian (DEMM), les indices de maldistribution de la ventilation et de la perfusion dérivés de scintigraphies pertinentes et les indices dérivés de tomodensitométrie à haute résolution, y compris le trappage après l'expiration, l'aspect en mosaïque de la perfusion et la dilatation bronchique. C'est là un arsenal thérapeutique impressionnant. Ils ont découvert que les patients atteints du SBO (VEMS bas) présentaient tous de faibles valeurs de DEMM, à l'instar d'une fraction importante des patients sans SBO. Les autres épreuves étaient moins souvent anormales chez les patients atteints de SBO, mais elles étaient aussi fréquemment anormales chez les patients sans SBO. Pis encore, les anomalies décelées par les épreuves au premier examen ne pouvaient prédire avec fiabilité la présence d'un SBO au deuxième examen, même si une distribution anor-

©2003 Pulsus Group Inc. All rights reserved

tery of tests used were not more useful than the FEV_1 in detecting BOS.

This is a familiar story, both in terms of rationale and outcome. The problem with detecting BOS using the FEV_1 is that therapy seldom improves lung function, which is interpreted to indicate that the pathological process is irreversibly established. Therefore, tests that detect it earlier are needed. Further, the process begins in peripheral airways, which normally have low flow resistance, so that substantial changes are needed to influence the FEV_1. Tests of small airways function may pick up BOS before it becomes irreversible. Approximately 30 years ago, this precise argument was applied to tobacco-induced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Indeed, if one substituted 'COPD' for 'BOS' in the above rationale, one would have the hypothesis that drove a good deal of my work, and that of others in the late 1960s and early 1970s. Pursuit of the hypothesis generated a great deal of interesting and sophisticated pulmonary physiology, but gave rise to few real clinical insights. What happened?

A substantial number of tests for small airways disease were generated. Interestingly, they were not dissimilar to those used by Cook et al. Several tests, such as closing volume and measurement of the frequency dependence of compliance, measured abnormalities in ventilation distribution, and others examined maximum expiratory flow at relatively low lung volumes, such as 50% of the vital capacity. These tests had many problems. Their normal limits were broad, and it was not easy to get the same number twice on repeat measurements; they were poorly reproducible compared with the FEV_1 and were hard to adapt to field use. They were characterized by 'sensitivity', though we did not use that terminology, in that they were frequently abnormal in smokers with normal values of FEV_1. Indeed, they probably were too sensitive, in that they tended to be abnormal in more smokers than were likely to acquire symptomatic disease. It was probable, in fact, that many smokers had persistently abnormal small airways function without ever developing COPD. The predictive value of tests of small airways function was never thoroughly tested, largely because doing the tests would involve comparing results with the gold standard, which was decline in FEV_1, and it was thought highly unlikely that they would perform as well. Enthusiasm and interest waned.

Students of BOS have a considerable advantage over people interested in COPD, in that BOS develops in a much shorter time span and it is not necessary to follow large numbers of patients for three to five years to develop meaningful data. On the other hand, post-transplant patients are much more complex than middle-aged smokers. There are many reasons other than BOS for a post-transplant patient to have abnormalities of ventilation distribution, as apparently illustrated by the data of Cook et al, for example. These tests are no more specific than they were in 'preclinical' COPD, and there are many more competing causes of abnormality. They are probably not more reproducible than were small airways tests designed for COPD detection, as illustrated by the MMEF, once touted for this purpose. Thus, it appears to me that the transplant community is, to some extent, recapitu-

male de la ventilation à la première scintigraphie était reliée à la gravité d'un SBO subséquent. Ainsi, les personnes atteintes d'un SBO grave au deuxième examen étaient susceptibles d'avoir présenté une distribution anormale de la ventilation au premier examen. Pour de justes raisons, à mon avis, Cook et coll. ont conclu que la batterie d'épreuves utilisées n'était pas plus utile que le VEMS pour déceler un SBO.

C'est une histoire familière, tant pour ce qui est de l'analyse raisonnée que de l'issue. Le problème du dépistage du SBO au moyen du VEMS, c'est qu'il est rare qu'un traitement améliore la fonction pulmonaire, qu'on interprète comme indicatrice du caractère irréversible du processus pathologique. Par conséquent, des épreuves qui permettront de déceler le SBO plus rapidement s'imposent. De plus, le processus trouve son origine dans les petites voies aériennes qui affichent normalement une faible résistance au débit; il faut donc des modifications marquées pour influer sur le VEMS. Des épreuves de la fonction des petites voies aériennes peuvent permettre de déceler un SBO avant qu'il devienne irréversible. Il y a environ 30 ans, ce même argument était appliqué à la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) imputable au tabagisme. En fait, si on remplaçait « BPCO » par « SBO » dans cette analyse raisonnée, on parviendrait à l'hypothèse qui a motivé une grande partie de mon travail et de celui d'autres chercheurs à la fin des années 1960 et au début des années 1970. Le fait de vouloir prouver cette hypothèse a permis d'obtenir une physiologie intéressante et perfectionnée, mais peu de découvertes cliniques. Que s'est-il passé ?

Bon nombre d'épreuves sur les maladies des voies aériennes périphériques ont été produites. Il est intéressant de constater qu'elles sont un peu similaires à celles utilisées par Cook et coll. Plusieurs études, comme le volume de fermeture et la mesure de compliance de fonction de la fréquence, permettaient de mesurer les anomalies de distribution de la ventilation, tandis que d'autres ont évalué le volume expiratoire maximal à des volumes pulmonaires relativement faibles, comme à 50 % de la capacité vitale. Ces épreuves comportaient de nombreux problèmes. Leurs limites normales étaient vastes, et il n'était pas facile d'obtenir la même lecture deux fois par des mesures répétées, elles étaient peu reproductibles par rapport au VMES et elles étaient difficiles à adapter en pratique. Elles étaient caractérisées par la « sensibilité », même si nous n'utilisions pas cette terminologie, car elles étaient souvent anormales chez les fumeurs qui affichaient des valeurs normales de VMES. En fait, elles étaient probablement trop sensibles, car elles tendaient à être anormales chez plus de fumeurs que le nombre susceptible d'acquérir une maladie symptomatique. En réalité, il était probable que de nombreux fumeurs affichent une fonction anormale des petites voies aériennes sans risquer de développer un BPCO un jour. La valeur prédictive des épreuves de la fonction des voies aériennes respiratoires ne faisait jamais l'objet d'une étude approfondie, en grande partie parce cette épreuve aurait dû s'accompagner de la comparaison des résultats avec la norme, une chute du VMES, et qu'on pensait fort peu probable qu'ils procurent des résultats aussi fiables. L'enthousiasme et l'intérêt ont flanché.

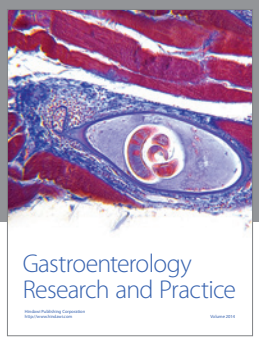
Les personnes qui étudient le SBO bénéficient d'avantages considérables par rapport à celles qui s'intéressaient au BPCO, car le SBO se développe beaucoup plus vite et qu'il n'est pas

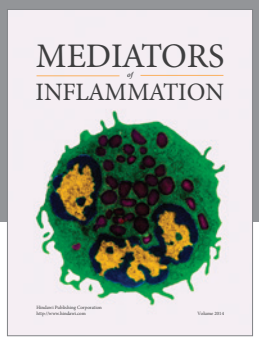
lating our experience of 30 years ago. It is worth doing, given the clinical importance of BOS, but we need some new ideas.

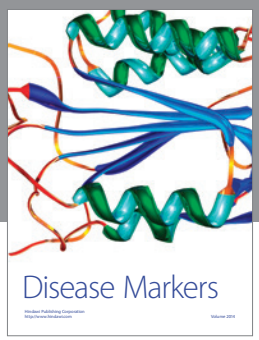
Nick R Anthonisen
Editor-in-Chief
Canadian Respiratory Journal

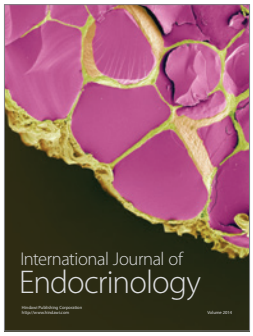
nécessaire de suivre un grand nombre de patients pendant trois à cinq ans pour obtenir des données significatives. Par contre, les greffés sont beaucoup plus complexes que les fumeurs d'âge mûr. Par exemple, il existe de nombreuses autres raisons que le SBO pour que le greffé présente une anomalie de la distribution de la ventilation, ce qui est apparent dans l'étude de Cook et coll. Ces épreuves ne sont pas plus spécifiques qu'elles ne l'étaient dans le cadre des essais précliniques du BPCO, et il existe bien d'autres causes possibles d'anomalies. Elles ne sont probablement pas plus reproductibles que les épreuves de petites voies aériennes conçues pour déceler le BPCO, tel que l'illustre le DEMM autrefois vanté pour cet usage. Ainsi, il me semble que la collectivité qui s'intéresse aux greffés reprend, jusqu'à un certain point, notre expérience des 30 dernières années. Elle mérite d'être vécue, étant donné l'importance du SBO, mais il nous faut de nouvelles idées.

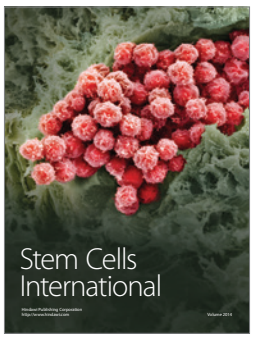
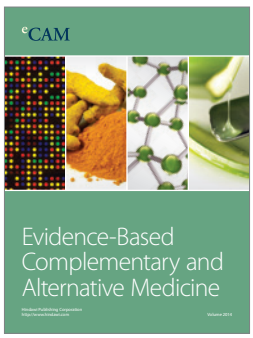
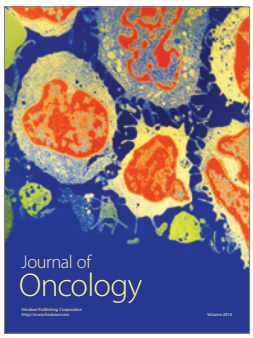
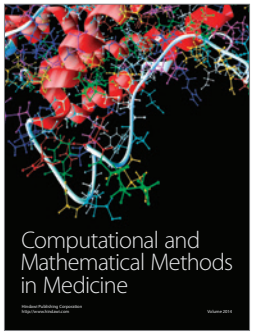
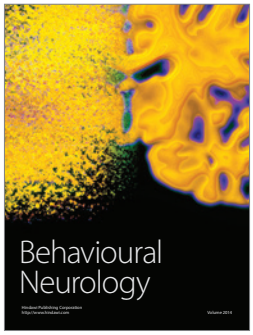
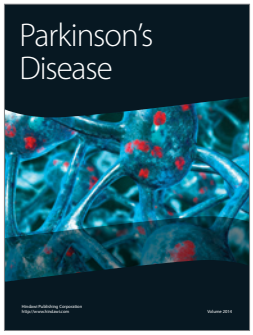
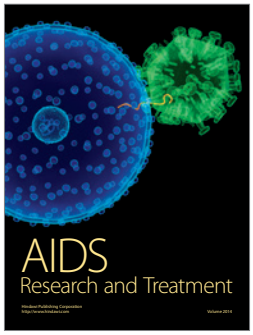
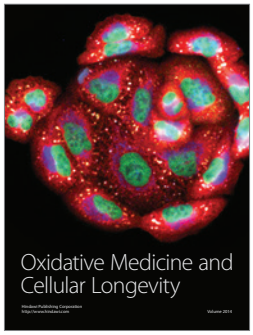
Nick R. Anthonisen
Rédacteur en chef
Canadian Respiratory Journal









Hindawi

Submit your manuscripts at
http://www.hindawi.com