

University of Groningen

Protection and rebound of airway obstruction and responsiveness

de Jong, Jan Willem

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1995

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Jong, J. W. (1995). *Protection and rebound of airway obstruction and responsiveness*. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

11.1 RESULTATEN

Astma en chronic obstructive pulmonary disease (COPD) zijn ziekten die gepaard gaan met complexe pathologische afwijkingen van de luchtwegen, waarbij zowel overeenkomsten als verschillen te zien zijn. In dit proefschrift worden de karakteristieken van luchtwegobstructie en gevoeligheid van de luchtwegen onderzocht bij allergische patiënten met astma en niet-allergische patiënten met COPD. Dit wordt onderzocht door hun reactie op anti-inflammatoire en luchtwegverwijdende therapie te bestuderen.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van een aantal studies over de effecten van het anti-inflammatoire medikament nedocromil bij patiënten met astma naast elkaar gezet. Nedocromil is vooral effectief in de behandeling van patiënten met mild tot matig allergisch astma, maar ook in de behandeling van patiënten met niet-allergisch astma, omdat het de obstructie en gevoeligheid van de luchtwegen kan verminderen. Nedocromil laat geen systemische bijwerkingen zien, en wanneer het aan een bestaande behandeling met corticosteroiden wordt toegevoegd, is het mogelijk dat de patiënten met astma behandeld kunnen worden met een lagere dosering corticosteroiden.

In **hoofdstuk 3** wordt een studie beschreven waarin negentien allergische patiënten met astma aan een dubbelblinde, gerandomiseerde crossover studie deelnamen. In deze studie werd behandeling van 6 weken met nedocromil (16 mg per dag) vergeleken met een behandeling van 6 weken met salbutamol (800 µg per dag). Na behandeling met nedocromil werden de luchtwegen van de patiënten significant minder gevoelig wanneer propranolol voor de meting gebruikt werd (maximaal 1.1 dubbele dosis verbetering), en bijna significant minder gevoelig wanneer histamine voor de meting gebruikt werd (maximaal 1.1 dubbele dosis verbetering). Gedurende de behandeling met nedocromil en na vergelijking met de behandeling met salbutamol, vertoonde de FEV₁ en FVC % pred. (een maat voor luchtwegobstructie en beide uitgedrukt als % van de voor leeftijd, lengte en geslacht voorspelde FEV₁) een neiging om te stijgen (achtereenvolgens maximaal 4.1% pred. en 5.5% pred.). Daarnaast stegen de ochtend peak flow waarden significant (maximaal 37 l/min), daalden de peak flow variaties gedurende de dag en van dag tot dag significant (achtereenvolgens maximaal 4.1% en 4.2%), en waren bijna alle klachten die passen bij astma significant lager. Behandeling met zowel nedocromil als salbutamol had geen invloed op het aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed. Allergisch astma is een inflammatoire ziekte, en uit deze studie mag geconcludeerd worden dat behandeling met het anti-inflammatoire medikament

nedocromil effectief is bij patiënten met mild astma en dat het uitsluitende gebruik van β_2 -agonisten de klinische toestand van de patiënt mogelijk kan verslechteren. Het is bekend dat inhalatie van AMP kan leiden tot obstructie van de luchtwegen bij allergische en niet-allergische patiënten met astma. Echter, bij patiënten met COPD is weinig bekend over de effecten van AMP inhalatie en het induceren van luchtwegobstructie. In **hoofdstuk 4** onderzochten wij de effecten van AMP inhalatie op het ontstaan van luchtwegobstructie bij rokende en niet-rokende niet-allergische patiënten met COPD, bij niet-rokende allergische patiënten met astma, en bij gezonde rokers. Alle patiënten met astma en 28 van de 30 patiënten met COPD reageerden op AMP inhalatie. Bij een zelfde mate van gevoeligheid voor metacholine, was de gevoeligheid van de luchtwegen voor AMP significant hoger bij rokende vergeleken met niet-rokende patiënten met COPD. Er wordt verondersteld dat het vrijkomen van mediators uit mestcellen en neurale reflexmechanismen een rol spelen bij het tot stand komen van luchtwegobstructie na inhalatie van AMP. De resultaten geven aan dat deze mechanismen betrokken zijn bij de tot stand koming van luchtwegobstructie bij COPD, waarbij roken klaarblijkelijk de mate van gevoeligheid voor AMP bepaalt. Daarom lijkt AMP bruikbaar en van toegevoegde waarde te zijn om de mate van luchtweggevoeligheid te beoordelen bij niet-allergische patiënten met COPD.

Achtendertig niet-allergische patiënten met COPD volbrachten een 10 weken durende dubbelblinde en placebo-gecontroleerde studie om de effectiviteit van behandeling met nedocromil te bestuderen. In tegenstelling tot de effecten die bij astma gezien worden (**hoofdstuk 3**), toonden wij in **hoofdstuk 5** aan dat behandeling met nedocromil (32 mg per dag) geen effect had op de gevoeligheid van de luchtwegen die optreedt na inhalatie van histamine, metacholine en AMP, noch op de luchtwegobstructie en de klachten die passen bij luchtwegobstructie. Het aantal uitvallers, allen ten gevolge van exacerbaties, was echter significant hoger in de placebo groep (n=6) dan in de nedocromil groep (n=2), terwijl zowel de patiënten als de clinicus de voorkeur gaven aan een behandeling met nedocromil. In plaats van het meten van klachtenscores, longfunctie en gevoeligheid van de luchtwegen, kan het meten van het aantal exacerbaties een nog belangrijker parameter zijn om de effectiviteit van deze behandeling op de lange termijn bij patiënten met COPD te meten.

Vooraf bij mensen die roken, wordt verondersteld dat de activatie van leukocyten met een polymorfe kernstructuur (PMNs) (door bijvoorbeeld de productie van oxidanten, zoals O_2^- , te meten) belangrijk is in de pathogenese van COPD. In **hoofdstuk 6** testten wij de hypothese dat een 10 weken durende inhalatietherapie met nedocromil (32 mg per

dag) bij niet-allergische patiënten met COPD, de in vitro O_2^- productie zou kunnen verminderen. Zevenendertig patiënten volbrachten de studie. We hebben aangetoond dat de productie van superoxide anionen (O_2^-) bij rokers significant hoger was dan bij ex-rokers. Behandeling met nedocromil vergeleken met placebo leidde tot een significante vermindering van de O_2^- productie na stimulatie met 5 ng phorbol myristaat acetaat (PMA 5.0). Een grotere reductie in de door PMA 5.0 geïnduceerde O_2^- productie tijdens behandeling met nedocromil was gerelateerd aan een lagere uitgangswaarde voor PC_{20} metacholine, én met de mate van toename van de PC_{20} metacholine (ten gevolge van behandeling met nedocromil) bij de groep van de rokende maar niet van de ex-rokende COPD patiënten. De verandering in de PC_{20} metacholine bij de rokersgroep was bovendien significant groter gedurende de behandeling met nedocromil dan met placebo (achtereenvolgens 1.0 dubbele dosis versus -0.3 dubbele dosis). Dit zou de hypothese kunnen ondersteunen dat activatie van PMNs in samenhang met roken belangrijk is voor de manifestatie van luchtweggevoeligheid bij patiënten met COPD.

Studies die de rol van lymfocyten in de pathogenese van COPD bestuderen zijn, in tegenstelling tot studies die de rol van lymfocyten in de pathogenese van astma bestuderen, erg schaars. In **hoofdstuk 7** onderzochten wij lymfocyten-sub-populaties uit het perifere bloed van 42 niet-allergische patiënten met COPD, en van 24 gezonde proefpersonen. Zowel bij de patiënten met COPD als bij de gezonde proefpersonen was het totale serum IgE en het percentage CD19 positieve lymfocyten (B-lymfocyten) bij de rokers verhoogd, en het percentage 'natural killer'-cel (NK cellen) bij de rokers verlaagd. In de groep van de ex-rokende COPD patiënten bestond een significante en negatieve relatie tussen het totale serum IgE en de FEV_1 % pred. Er waren geen significante verschillen in lymfocyten-sub-populaties te zien wanneer alle COPD patiënten werden vergeleken met alle gezonde proefpersonen, en wanneer de rokende COPD patiënten werden vergeleken met de rokende gezonde proefpersonen. De ex-rokende COPD patiënten hadden een significant hoger percentage cytotoxische/suppressor T-lymfocyten (CD8 positieve lymfocyten) vergeleken met de ex-rokende gezonde proefpersonen. Bovendien bestond in de groep van de ex-rokende COPD patiënten een significante en positieve relatie tussen een hoger helper/inducer:cytotoxische/suppressor T-lymfocyten ratio (CD4:CD8 ratio) en een hoger FEV_1 % pred., en tussen een hoger CD4:CD8 ratio en een lager totaal serum IgE. In de groep van de rokende COPD patiënten bestond een significante en positieve relatie tussen een lager FEV_1 % pred. en een lager percentage B-lymfocyten. We concluderen dat veranderingen in het evenwicht van de T-cellen subsets, de synthese van IgE, en roken een belangrijke rol kunnen spelen in de pathogenese van COPD. Hoe

dit proces precies verloopt verdient verder onderzoek.

De morbiditeit en mortaliteit van zowel astma als COPD stijgen wereldwijd. Met betrekking tot de morbiditeit en mortaliteit in astma wordt het continue gebruik van β_2 -agonisten zonder het gelijktijdige gebruik van anti-inflammatoire therapie als een verklarende factor genoemd. In **hoofdstuk 8** en **hoofdstuk 9** onderzochten wij of er een tijdelijke toename ("rebound") van de luchtwegobstructie of luchtweggevoeligheid optreedt in allergische patiënten met astma en niet-allergische patiënten met COPD na het stoppen van continue behandeling met terbutaline (een β_2 -agonist). In **hoofdstuk 8** onderzochten wij 26 allergische patiënten met astma die deelnamen aan een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde crossover studie, waarin de FEV₁ en luchtweggevoeligheid voor metacholine werd gemeten na het stoppen van een continue behandeling van 2 weken met inhalatie van placebo (drie maal daags), lage dosering terbutaline (drie maal daags 250 μ g) en hoge dosering terbutaline (drie maal daags 1000 μ g). Eén groep (n=16) werd daarnaast nog behandeld met het anti-inflammatoire medikament budesonide (een inhalatiecorticosteroid), de andere groep (n=10) met placebo. PC₂₀ en FEV₁ werden 10, 14, 34 en 82 uur na de laatste terbutaline- of placebo-inhalatie gemeten. De metingen die op 10, 14 en 34 uur werden uitgevoerd, werden in elke periode gerelateerd aan de metingen verricht op het 82 uren punt. De gemiddelde PC₂₀, de ochtend- en avond peak flow waren significant hoger gedurende de behandeling met budesonide (achtereenvolgens maximaal 3.6 dubbele dosis, 70 l/min en 64 l/min). Zowel in de placebo als in de budesonide behandelingsgroepen waren er geen significante veranderingen in de PC₂₀ na het stoppen van de behandeling met terbutaline. De FEV₁ vertoonde een neiging tot dalen in de groep die de placebo behandeling kreeg, na het stoppen van de lage en hoge dosis terbutaline (maximale daling 0.28 l), maar niet na het staken van placebo. De totale (opgetelde) daling van FEV₁, na het stoppen van de laatste terbutaline- en placebo-inhalaties, was significant groter in de placebo behandelingsgroep dan in de budesonide behandelingsgroep. We kunnen concluderen dat na de beëindiging van een continue behandeling van 2 weken met inhalatie van lage of hoge dosering terbutaline een kleine "rebound" van de luchtwegobstructie optreedt maar geen "rebound" van de gevoeligheid van de luchtwegen. Deze rebound van luchtwegobstructie treedt niet op wanneer patiënten behandeld worden met budesonide. In **hoofdstuk 9** wordt dezelfde studieopzet beschreven bij niet-allergische patiënten met COPD, echter nu zonder een budesonide behandelingsgroep. De gemiddelde ochtend- en avond peak flow nam significant toe tijdens behandeling met terbutaline (achtereenvolgens 23.2 l/min en 25.6 l/min). De PC₂₀ en FEV₁ veranderden niet significant na het stoppen van de behandeling met

terbutaline. We concluderen dat, in tegenstelling tot de behandeling van patiënten met astma, na het stoppen van 2 weken continue behandeling met lage en hoge dosering terbutaline er geen significante rebound ontstaat van luchtwegobstructie en gevoeligheid van de luchtwegen bij niet-allergische patiënten met COPD.

11.2 DISCUSSIE

In dit proefschrift werden op een indirecte wijze de karakteristieken van luchtweginflammatie bij patiënten met astma en COPD onderzocht door veranderingen in luchtwegobstructie en in gevoeligheid van de luchtwegen te meten zonder, gedurende, en na anti-inflammatoire en luchtwegverwijdende behandeling. Daarnaast werden eosinofiele granulocyten, lymfocyten subsets en de productie van superoxide anionen door PMNs uit het perifere bloed onderzocht, waarbij er van uitgegaan is dat zij een indirecte weerspiegeling vormen van de inflammatoire processen die zich in de longen afspelen. In dit proefschrift werd het anti-inflammatoire medicament nedocromil gekozen om op indirecte wijze de luchtweginflammatie bij astma en COPD te bestuderen. Onderzoek met nedocromil heeft laten zien dat het een effectief anti-inflammatoir medicament is bij de behandeling van allergische patiënten met astma, daar het zowel de luchtwegobstructie als de gevoeligheid van de luchtwegen verminderde (*hoofdstuk 2 en 3*). De effecten van de behandeling van niet-allergische patiënten met COPD met nedocromil verschillen met de effecten van de behandeling met nedocromil van allergische patiënten met astma, aangezien er bij patiënten met COPD geen verandering van de luchtwegobstructie en gevoeligheid van de luchtwegen optreedt (*hoofdstuk 5*). De reden hiervoor kan zijn dat het karakter van de onderliggende luchtweginflammatie verschillend is bij patiënten met astma en COPD. In tegenstelling tot COPD, is het voornamelijk de allergie die de karakteristieken van luchtweginflammatie bij astma bepaalt. Zoals het ook eerder voor andere anti-inflammatoire medicamenten zoals corticosteroïden is verondersteld, zou het ook kunnen zijn dat de behandeling met nedocromil te kort is geweest (10 weken) om effecten te kunnen zien bij COPD. COPD is een chronische ziekte van de luchtwegen en in plaats van het meten van luchtwegobstructie, gevoeligheid van de luchtwegen, en symptoom scores, kunnen andere klinische parameters zoals kwaliteit van leven, de mate van daling in longfunctie over een aantal jaren, en het aantal en de duur van exacerbaties nodig zijn om behandelingseffecten te meten bij COPD. Wij hebben in deze korte studie kunnen aantonen dat het aantal exacerbaties bij COPD significant lager is gedurende de behandeling met nedocromil vergeleken met placebo. Behandelingen met een langere duur en met een groter aantal patiënten zullen nodig zijn om te kunnen

beoordelen of nedocromil inderdaad de frequentie van het aantal exacerbaties laat dalen en daling in longfunctie voorkomt, hetgeen dan uiteindelijk leidt tot een betere kwaliteit van leven. Of inflammatie van de luchtwegen inderdaad een belangrijke rol speelt in de daling van de longfunctie over een aantal jaren, zal blijken uit de aankomende resultaten van een grote multicentrische studie (EUROSCOP) waaraan 9 Europese landen meedoen.

PMNs worden verondersteld een belangrijke rol te spelen bij de luchtweginflammatie bij COPD. Na aktivatie produceren PMNs superoxide anionen, waarbij we hebben kunnen aantonen dat deze productie verhoogd is bij personen die roken (*hoofdstuk 6*). Inhalatietherapie met nedocromil bij niet-allergische patiënten met COPD geeft een significante vermindering van de superoxide anion productie door de PMNs uit het perifere bloed. Deze vermindering hangt samen met de mate van luchtweggevoeligheid bij rokers, maar niet bij ex-rokers. Men kan hierbij veronderstellen dat nedocromil in staat is om het deel van de inflammatoire processen dat verantwoordelijk is voor de luchtwegobstructie en gevoeligheid van de luchtwegen bij COPD te temperen, met name als er actief wordt gerookt. Roken heeft ook een belangrijke invloed op andere verschillende biologische markers die kenmerkend zijn voor inflammatie. Bij zowel patiënten met COPD als bij gezonde proefpersonen, veroorzaakte roken een stijging van het totale serum IgE, een stijging van het percentage B-lymfocyten en een daling van het percentage NK cellen (*hoofdstuk 7*). Bij ex-rokende patiënten met COPD bestond een positieve relatie tussen een lagere longfunctie en een hoger totaal serum IgE. Vanuit de literatuur is het bekend dat een verhoogd IgE gecorreleerd is met een snellere daling van de FEV₁, alhoewel dit met name is vastgesteld in patiënten die actief rookten (Villar *et al.*, AJRCCM 1995; 151:656-62). Uit onze studie bleek dat ex-rokende patiënten met COPD een hoger percentage CD8 positieve lymfocyten hadden dan de ex-rokende gezonde proefpersonen. Tussen een hoger percentage CD8 positieve lymfocyten en een lagere CD4:CD8 ratio enerzijds bestond een positieve relatie met een ernstiger luchtwegobstructie anderzijds, en ook tussen een lagere CD4:CD8 ratio en een hoger totaal serum IgE bestond een positieve relatie. Deze bevindingen bij ex-rokende niet-allergische patiënten met COPD kunnen belangrijk zijn, aangezien het roken op zich al de verhouding van de lymfocyten-sub-populaties beïnvloedt. Verder is het zo dat ex-rokende patiënten met COPD een ernstiger vorm van hun ziekte zouden kunnen hebben, aangezien uit epidemiologische gegevens is gebleken dat COPD patiënten die roken en klachten hebben een neiging hebben om het roken te staken. Een toename van het percentage CD8 positieve lymfocyten bij deze groep patiënten zou kunnen betekenen dat zelfs na het stoppen met roken, inflammatoire processen nog steeds aanwezig kunnen

zijn, en die mogelijk bijdragen aan de daling van de longfunctie.

Vanuit de literatuur is het bekend dat het percentage B-lymfocyten uit de long, dat belangrijk is voor de produktie van IgE, toegenomen is met name in rokende patiënten met COPD en een laag FEV₁ % pred. Uit onze studie bleek bij rokende patiënten met COPD een positieve relatie te bestaan tussen een laag FEV₁ % pred. en een lager percentage B-lymfocyten. Alhoewel het niet duidelijk is of we mogen veronderstellen dat lymfocyten-sub-populaties uit het perifere bloed een weerspiegeling zijn van de processen die zich in de long afspelen, zou men mogen concluderen dat B-lymfocyten gerecruteerd werden vanuit het perifere bloed naar de long. Met andere woorden, lymfocyten spelen een centrale rol in de pathogenese van astma, maar het is duidelijk dat deze cellen een complexe interactie aangaan met roken en IgE synthese, en dat zij ook verantwoordelijk kunnen zijn voor de pathogenese van COPD. Meerdere studies zijn noodzakelijk, vooral onderzoek naar weefsel uit de luchtwegen van rokers en ex-rokers met COPD en gezonde proefpersonen en ook naar weefsel uit de luchtwegen van personen die roken en het roken hebben gestaakt.

Mestcellen spelen een sleutelrol bij de allergische inflammatie in astma. Mestcellen kunnen echter ook aanwezig zijn in de luchtwegen van patiënten met COPD, vooral in die personen die roken. Luchtwegobstructie tengevolge van inhalatie van AMP gebeurt waarschijnlijk via het vrijkomen van mediators uit mestcellen en door neurale reflexmechanismen. De AMP inhalatietest heeft laten zien dat het een waardevol instrument is om de mate van luchtweggevoeligheid in patiënten met COPD te onderzoeken, waarbij rokers gevoeliger zijn voor AMP dan ex-rokers (*hoofdstuk 4*). Men zou kunnen veronderstellen dat mestcellen en neurale reflexmechanismen ook een rol zouden kunnen spelen in de luchtweginflammatie van rokende individuen met COPD.

Er wordt verondersteld dat het continue gebruik van hoge doseringen β_2 -agonisten een rol kan spelen in de morbiditeit en mortaliteit tengevolge van astma, die op dit moment wereldwijd toeneemt. Daarin worden de zuivere bijwerkingen van β_2 -agonisten, zoals hypokaliëmie, genoemd als een van de mogelijke oorzakelijke factoren. Hiervan zou sprake geweest kunnen zijn tijdens van het gebruik van hoge doseringen fenoterol. Nóg een ander gevolg van het chronische gebruik van β_2 -agonisten is desensitisatie van β_2 -receptoren, welke tot een toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen of tot luchtwegobstructie kan leiden. Een andere belangrijk feit is dat β_2 -agonisten primair luchtwegverwijders zijn en niet in staat zijn om de inflammatoire processen te temperen die de onderliggende pathofysiologische mechanismen vormen van astma. We hebben inderdaad kunnen aantonen dat behandeling met alleen maar salbutamol, wanneer dat

met nedocromil wordt vergeleken, tot een toegenomen gevoeligheid van de luchtwegen en tot luchtwegobstructie kan leiden, maar volledigheidshalve dient opgemerkt te worden dat er geen placebo groep in de studie opgenomen werd (**hoofdstuk 3**). Andere studies hebben aangetoond dat er tolerantie van de protectie van β_2 -agonisten tegen verschillende bronchoconstrictieve stimuli kan optreden, of dat er een kortdurende "rebound" van de gevoeligheid van de luchtwegen of luchtwegobstructie kan optreden na het stoppen van behandeling met β_2 -agonisten. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat er geen significante "rebound" van de gevoeligheid van de luchtwegen optreedt na het stoppen van een continue behandeling met terbutaline (**hoofdstuk 8**). Echter, er trad een significante maar kleine "rebound" van de luchtwegobstructie op na beëindiging van een continue behandeling met terbutaline, onafhankelijk van de gebruikte terbutalinedosering. Behandeling met het anti-inflammatoire medicament budesonide zorgde ervoor dat deze "rebound" fenomenen niet meer voorkwamen. Daarom zou de conclusie getrokken kunnen worden dat allergische, inflammatoire processen in de luchtwegen van patiënten met astma toegenomen zijn gedurende een continue behandeling met alleen maar β_2 -agonisten. Dit kan worden voorkomen door anti-inflammatoire medicamenten te gebruiken. Rebound fenomenen treden niet op in niet-allergische patiënten met COPD (**hoofdstuk 9**). Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat het karakter van de luchtweginflammatie in patiënten met COPD anders is dan bij patiënten met astma. In de toekomst zijn studies noodzakelijk die een langere behandelingsduur kennen om de effecten van β_2 -agonisten op de gevoeligheid van de luchtwegen en luchtwegobstructie bij astma en COPD te onderzoeken, en ook door andere bronchoconstrictieve stimuli te gebruiken dan metacholine, zoals AMP of propranolol. Bovendien zijn directere methoden (bijvoorbeeld biopsie materiaal) noodzakelijk om de luchtweginflammatie bij astma en COPD te onderzoeken, aangezien de kennis van de effecten van β_2 -agonisten op de histopathologie bij astma en COPD nog steeds zeer beperkt is.

11.3 CONCLUSIES

De belangrijkste bevindingen van de in dit proefschrift beschreven onderzoeken zijn:

1. Nedocromil is een veilig anti-inflammatoir medikament, dat effectief is in de behandeling van allergische en niet-allergische patiënten met mild tot matig astma.

2. Monotherapie met nedocromil, wanneer dat vergeleken wordt met monotherapie met salbutamol, verbetert de luchtwegobstructie en de gevoeligheid van de luchtwegen, en vermindert de klachten tengevolge van luchtwegobstructie bij allergische patiënten met astma. Daarentegen veroorzaakt monotherapie met salbutamol, wanneer dat vergeleken wordt met monotherapie met nedocromil, een toename van de luchtwegobstructie, van gevoeligheid van de luchtwegen en van klachten tengevolge van luchtwegobstructie bij allergische patiënten met astma. Zowel nedocromil als salbutamol veranderen het aantal eosinofiele granulocyten in het perifere bloed niet.
3. Zowel bij allergische patiënten met astma als bij niet-allergische patiënten met COPD treedt luchtwegobstructie op na inhalatie van AMP. AMP is bruikbaar en van toegevoegde waarde om de gevoeligheid van de luchtwegen bij niet-allergische patiënten met COPD te bestuderen, waarin roken de mate van gevoeligheid van de luchtwegen bepaalt.
4. Monotherapie met nedocromil leidt niet tot verbetering van de luchtwegobstructie, gevoeligheid van de luchtwegen en klachten tengevolge van luchtwegobstructie, maar kan wel exacerbaties bij niet-allergische patiënten met COPD voorkomen.
5. Bij niet-allergische patiënten met COPD:
 - I. vertonen PMNs van rokers een hogere spontane superoxide anion productie dan ex-rokers.
 - II. vermindert *in vivo* nedocromil inhalatietherapie de *in vitro* productie van O_2^- geproduceerd door PMNs uit het perifere bloed na stimulatie met PMA 5.0.
 - III. bestaat, gedurende de behandeling met relatieve hoge doseringen nedocromil, bij rokers, maar niet bij ex-rokers, een relatie tussen de grotere reductie in de door PMA 5.0 geïnduceerde O_2^- productie en een lagere uitgangswaarde voor PC_{20} metacholine, maar ook een relatie met de mate van toename van de PC_{20} metacholine.

6. Bij zowel rokende patiënten met COPD als rokende gezonde proefpersonen is de hoeveelheid totaal serum IgE en het percentage B-lymfocyten over het algemeen toegenomen, en het percentage NK cellen afgenomen. Bij ex-rokende niet-allergische patiënten met COPD:

- I. is het percentage CD8 positieve lymfocyten uit het perifere bloed significant hoger dan bij ex-rokende gezonde proefpersonen.
- II. is er een relatie tussen een hoger percentage CD8 positieve lymfocyten en een lager FEV₁ % pred.
- III. is er een relatie tussen een hoger CD4:CD8 ratio, en een hoger FEV₁ % pred. en een lager totaal serum IgE.

Bij rokende niet-allergische patiënten met COPD bestaat er een relatie tussen een hoger FEV₁ % pred. en een hoger percentage B-lymfocyten.

7. Na het stoppen van continue behandeling met terbutaline bij allergische patiënten met astma:

- I. treedt er geen "rebound" gevoeligheid van de luchtwegen op.
- II. treedt er wel een "rebound" luchtwegobstructie op, die onafhankelijk is van de terbutaline dosering en voorkomen wordt door budesonide.

8. Het stoppen van continue behandeling met terbutaline bij niet-allergische patiënten met COPD veroorzaakt noch een "rebound" gevoeligheid van de luchtwegen, noch een "rebound" luchtwegobstructie.