

K. Storm van's Gravesande<sup>1</sup>  
J. Mattes<sup>1</sup>  
A. Endlicher<sup>1</sup>  
K. Alving<sup>2</sup>  
G. Ihorst<sup>1</sup>  
J. Kühr<sup>1</sup>

## Einfluss unterschiedlicher Dosen von Budesonid auf die exhalierete NO-Konzentration und die EPX-Konzentration im Urin bei Kindern mit Asthma bronchiale

*Effect of Two Doses of Budesonide on Exhaled Nitric Oxide and Urinary EPX Excretion in Asthmatic Children*

### Zusammenfassung

Das Ausmaß der bronchialen Inflammation beim Asthma bronchiale kann mit Hilfe von nichtinvasiven Methoden untersucht werden und ermöglicht das Therapieansprechen zu evaluieren. In dieser doppelblinden und randomisierten Studie wurde der Einfluss von 200 µg und 800 µg Budesonid/Tag auf die Konzentration von exhalierem Stickstoffmonoxid (eNO), auf die Exkretion des eosinophilen Protein X (EPX) und auf Lungenfunktionsparameter bei 24 steroidnaiven Kindern und Jugendlichen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Nach 8 Wochen nahm in beiden Gruppen die eNO-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert signifikant ab [Median (90% Intervall): 200 µg: -17,2 ppb (-54,6 bis 0,9); 800 µg: -13,2 ppb (-44,6 bis -1,7);  $p < 0,025$ ]. In der Hochdosisgruppe nahm die EPX-Exkretion ebenfalls gegenüber dem Ausgangswert signifikant nach 8 Wochen ab, was jedoch nicht in der Niedrigdosisgruppe der Fall war [200 µg: -10,3 µg/mmol Kreatinin (-116,2 bis 50,5),  $p = 0,9$ ; 800 µg: -49,2 µg/mmol Kreatinin (-231,0 bis 48,7),  $p = 0,02$ ]. Die Abnahme der eNO-Konzentration und der EPX-Exkretion nach 8 Wochen ergab zwischen beiden Therapiegruppen keinen signifikanten Unterschied (eNO:  $p = 0,66$ ; EPX:  $p = 0,04$ ). Zusammenfassend kann eine Tagesdosis von 800 µg Budesonid über einen Zeitraum von acht Wochen verglichen mit einer Tagesdosis von 200 µg Budesonid weder die eNO-Konzentration noch die EPX-Exkretion bei Kindern mit mildem bis mittelschwerem Asthma bronchiale stärker beeinflussen.

### Abstract

The use of objective outcome measures that assess airway inflammation in pediatric asthma can provide a good evaluation of asthma severity and treatment response. In this double-blind and randomized study the effects of 200 µg of budesonide and 800 µg of budesonide on markers of inflammation (exhaled nitric oxide (eNO), eosinophil protein X (EPX) excretion in urine) and on lung function (FEV<sub>1</sub>) were prospectively investigated in 24 ICS-naive children with mild persistent to moderate persistent asthma over a period of eight weeks. After eight weeks of treatment 200 µg and 800 µg of budesonide led to a significant decrease ( $p < 0.025$ ) in eNO [median (90% interval): 200 µg: -17.2 ppb (-54.6 to 0.9); 800 µg: -13.2 ppb (-44.6 to -1.7)]. A significant change in urinary EPX excretion was only observed in the high dose group [200 µg: -10.3 µg/mmol creatinine (-116.2 to 50.5),  $p = 0.9$ ; 800 µg: -49.2 µg/mmol creatinine (-231.0 to 48.7),  $p = 0.02$ ]. However, a significant difference between the change from baseline after 8 weeks of either group was found neither for eNO ( $p = 0.66$ ) nor for EPX excretion ( $p = 0.04$ ). In conclusion, our data demonstrate that 800 µg budesonide per day did not show any advantage in reduction of airway inflammation, measured by eNO and urinary EPX excretion, in children with mild persistent to moderate persistent asthma.

### Institutsangaben

<sup>1</sup>Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg

<sup>2</sup>Karolinska Institute, Department of Physiology and Pharmacology, Stockholm, Schweden

### Danksagung

Wir danken der Firma AstraZeneca, Wedel, für die Unterstützung dieses Projektes.

### Korrespondenzadresse

Karin Storm van's Gravesande · Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin · Mathildenstraße 1 · 79106 Freiburg · E-mail: karin.storm@gmx.de

**Eingang:** 19. Dezember 2003 · **Nach Revision akzeptiert:** 30. März 2004

### Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 483–488 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-818466  
ISSN 0934-8387

Bei Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter wird der frühe Einsatz von inhalativen Steroiden empfohlen, um chronische Veränderungen der Bronchialschleimhaut zu verhindern [1,2]. Der anti-inflammatorische Effekt topischer Glukokortikoide kann durch bronchiale Biopsien oder Lavagen oder auch durch nicht-invasive Methoden, wie induziertem Sputum, Messung der exhalierten Stickstoff (eNO)-Konzentration in der Ausatemluft, Bestimmung von Eosinophilem Kationischen Protein (ECP) im Serum oder von Eosinophilem Protein X (EPX) im Urin, untersucht werden [3–8]. Die Messung der exhalierten NO-Konzentration ermöglicht ein fehlendes Therapieansprechen oder eine akute Exazerbation frühzeitig zu erkennen und eignet sich daher in der Therapieüberwachung [9–10]. Zudem korreliert die eNO-Konzentration als Entzündungsmarker mit Sputumeosinophilen, Sputum-ECP und der EPX-Exkretion im Urin [18,36,37]. Die Bestimmung von EPX im Urin hat sich jedoch auch als eine sensitive und reproduzierbare Methode zur Untersuchung der eosinophilen Inflammation bei Kindern bestätigt [11]. Die Therapie mit inhalativen Steroiden führt zu einer Reduktion der EPX-Exkretion im Urin und eignet sich daher für ein nicht-invasives Monitoring. Da das primäre Ziel in der Behandlung des Asthma bronchiale die Reduktion der persistierenden Entzündung in den Atemwegen ist, kann mit Hilfe von so genannten Surrogatmarkern, ein Therapieerfolg unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik untersucht werden. Es liegen Studien vor, die den dosisabhängigen Effekt von Budesonid anhand der bronchialen Hyperreaktivität, des Belastungsasthmas, asthmatypischer Symptome und der Lungenfunktion untersucht haben [12–15].

Ziel dieser doppelblind randomisierten Studie war es, den Effekt von 200 µg und 800 µg Budesonid auf die eNO-Konzentration und die EPX-Exkretion im Urin bei steroidnaiven Kindern und Jugendlichen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale über einen Zeitraum von 8 Wochen zu vergleichen.

## Patienten und Methoden

### Patienten

Es wurden steroidnaive Patienten im Alter von 6–17 Jahren aus der Asthmaambulanz der Universitäts-Kinderklinik Freiburg rekrutiert. Folgende Einschlusskriterien wurden erfüllt: Asthmaspezifische Symptome (Giemen, Husten, Atemnot oder Kurzatmigkeit) innerhalb der letzten 4 Wochen, Nachweis einer bronchialen Reversibilität von 15% nach Inhalation von 200 µg Salbutamol oder Nachweis einer bronchialen Hyperreaktivität mittels Histamin- oder Laufbandprovokation, ein positiver Haut-Pricktest. Es erfolgte der Ausschluss eines Patienten bei Vorliegen eines akuten Atemwegsinfektes, einer akuten Exazerbation seines Asthma bronchiale oder einer Therapie mit einem inhalativen oder oralen Steroid in den letzten 12 Wochen. Die Teilnahme an der Studie erfolgte nach schriftlicher Einverständniserklärung der Eltern. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg genehmigt (Votum No 129/97).

### Studiendesign

Basierend auf einem Parallelgruppenvergleich erhielten die Patienten nach randomisierter Zuteilung über einen Zeitraum von 8 Wochen in doppelblinder Weise zweimal täglich entweder 100 µg Budesonid (Pulmicort TH<sup>®</sup>0,1 mg) oder 400 µg Budesonid (Pulmicort TH<sup>®</sup>0,4 mg). Bei Einschluss sowie alle 2 Wochen erfolgte eine Messung der NO-Konzentration in der Ausatemluft, der EPX-Exkretion im Urin, der Lungenfunktion und die Durchführung einer körperlichen Untersuchung. Die Patienten führten während der gesamten 8 Wochen ein Tagebuch, um Symptome tagsüber und nachts, Peak-Flow-Werte sowie die Medikamenteneinnahme zu dokumentieren. Bei Einschluss und bei Abschluss erfolgte die Bestimmung von Speichelkortisol. Die Untersuchungen wurden jeweils zur gleichen Tageszeit durchgeführt, um tageszeitliche Schwankungen zu vermeiden.

### Lungenfunktion und Messung der NO-Konzentration in der Ausatemluft

Die Lungenfunktionsprüfung wurde als Fluss-Volumen-Kurve und Ganzkörperplethysmographie mit einem Masterlab<sup>®</sup>-Gerät der Fa. Jäger Würzburg, nach den Standardkriterien der American Thoracic Society durchgeführt [16]. Die eNO-Konzentration wurde während einer einmaligen Exhalation (Exhaled Breath Analyser<sup>®</sup>, Aerocrine AB, Stockholm, Schweden) mit einem Chemilumineszenz-Detektionsgerät (CLD 77AM<sup>®</sup>, Eco Physics, Dürnten, Schweiz) gemessen. Die Messungen erfolgten nach internationalen Empfehlungen und wurden bereits beschrieben [17,18].

### Tagebuch

In den zu Studienbeginn ausgehändigten Tagebüchern wurden morgens und abends asthmatypische Symptome (Pfeifende Atmung, Kurzatmigkeit, Engegefühl, Husten) je nach Schweregrad (0 = keine, 1 = leichte, 2 = mittelschwere, 3 = komplette Beeinträchtigung), der zusätzliche Gebrauch von  $\beta_2$ -Mimetika, Peak-Flow-Werte und die tägliche Inhalation der Studienmedikation dokumentiert. Die morgendlichen und abendlichen Symptom-scores wurden jeweils über einen Beobachtungsraum von 2 Wochen individuell ermittelt.

### Messung der EPX-Exkretion im Urin und von Speichelkortisol

Für die Bestimmung der EPX-Exkretion wurde die Spontanurinprobe jedes einzelnen Probanden am Tag der Untersuchung immer zur selben Zeit gesammelt. Die Messung der EPX-Konzentration und der Kreatininkonzentration im Urin erfolgten nach standardisierten und bereits beschriebenen Methoden [18,19]. Eine unstimulierte Speichelprobe wurde bei Einschluss und am Ende der Studie alle 6 Stunden über 24 Stunden gesammelt. Die Bestimmung der Kortisolkonzentration erfolgte mittels Radioimmunoassays (AMERLITE Cortisol Assay<sup>®</sup>, Johnson & Johnson Clinical Diagnostics, Neckargmünd, Deutschland).

### Statistik

Um die notwendige Anzahl der einzuschließenden Patienten zu bestimmen, erfolgte eine Powerschätzung für die Hauptvariablen, eNO-Konzentration und EPX-Exkretion im Urin. Eine geschätzte Anzahl von 12 Probanden in jeder Gruppe war notwendig, um einen signifikanten Unterschied nach 8 Wochen für die eNO-Konzentration ( $6,2 \pm 2$  ppb) und für EPX ( $20 \mu\text{mol}/\text{Kreatinin} \pm 16 \mu\text{g}/\mu\text{mol Kreatinin}$ ) bei einer Power von 80% ( $\alpha = 0,025$ ) zu beobachten.

Tab. 1 Demographische Daten der Probanden vor der Randomisierung

Parameter	
Geschlecht (w:m)	14:10
Alter (Jahre) ± SA	10,6 ± 2,8
FEV <sub>1</sub> %Soll (%) ± SA	88,66 ± 14,59
exhalierete NO-Konzentration (ppb)*	25,5 (4,9–67,95)
EPX-Exkretion (µg/mmol Kreatinin)*	76,5 (25,7–270,9)
positiver Haut-Pricktest (n)	24
bronchiale Reversibilität (n)	24
belastungsinduzierte Hyperreaktivität (n)	17
Husten (n)	16
Giemen (n)	5
Kurzatmigkeit (n)	11
Atemnot (n)	4

\* Median (90% Intervall)

Die Parameter EPX-Exkretion und eNO-Konzentration werden durch den Median und das 90% Intervall (5–95% Quantil) beschrieben, die Lungenfunktionsparameter werden anhand Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. Der Vergleich kontinuierlicher Variablen zwischen beiden Gruppen erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest, Differenzen innerhalb der Gruppe wurden als Paardifferenz nach Wilcoxon getestet. Die statistische Berechnung wurde mit dem Statistical Analysis System 6.12 (SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt. Ein p-Wert wurde von 0,025 ( $\alpha = 2,5$ ) aufgrund zweier Hauptvariablen als Signifikanzgrenze akzeptiert.

## Ergebnisse

24 atopische Asthmatiker (14 Buben, 10 Mädchen) nahmen an der Studie teil. Demographische Daten werden in Tab. 1 dargestellt. Nach Randomisierung in eine Niedrigdosisgruppe (200 µg/Tag; n = 12) und in eine Hochdosisgruppe (800 µg/Tag; n = 12)

zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für FEV<sub>1</sub>% Soll (p = 0,6), für die eNO-Konzentration (p = 0,5) und für die EPX-Exkretion (p = 0,8; Tab. 2). Kein Proband musste aufgrund einer akuten Exazerbation oder eines Atemwegsinfektes die Studie abbrechen.

In beiden Gruppen waren die Asthma-Symptome am Tage nach 8 Wochen gegenüber dem Einschluss signifikant geringer ausgeprägt (200 µg: p = 0,013; 800 µg: p = 0,012). In beiden Gruppen zeigte sich keine signifikante Änderung der Asthma-Symptome in der Nacht. Tendenziell zeigte sich eine Zunahme der Peak-Flow-Werte, sowie eine Abnahme der zusätzlichen Inhalation des  $\beta_2$ -Mimetikums. Die Änderung in beiden Gruppen war jedoch nicht signifikant. In der Niedrigdosisgruppe zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert eine signifikante Zunahme des FEV<sub>1</sub>% Soll nach 6 Wochen, in der Hochdosisgruppe nach 2 Wochen (Tab. 2). Nach 8 Wochen ergab sich für die individuelle Differenz des FEV<sub>1</sub>% Soll vom Ausgangswert kein Gruppenunterschied (200 µg: 9,3 ± 13,4; 800 µg: 20,4 ± 16,4; p = 0,1).

In beiden Gruppen war die eNO-Konzentration nach 2, 4, 6 und 8 Wochen signifikant niedriger als zu Beginn (nach 8 Wochen: 200 µg: p = 0,002; 800 µg: p = 0,0005; Tab. 2, Abb. 1). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der individuellen Abnahme der eNO-Konzentration nach 8 Wochen zwischen beiden Gruppen [Median (90% Intervall): 200 µg: –17,2 ppb (–54,6–0,9); 800 µg: –13,2 ppb (–44,6–1,7); p = 0,6]. Die EPX-Exkretion war nach 8 Wochen in der Hochdosisgruppe, nicht aber in der Niedrigdosisgruppe, signifikant niedriger als vor Behandlungsbeginn (p = 0,02; Tab. 2, Abb. 2). Ein Gruppenunterschied nach 8 Wochen war nicht nachweisbar [Median (90% KI) 200 µg: –0,3 µg/mmol Kreatinin (116,2–50,5); 800 µg: –49,2 µg/mmol Kreatinin (–231,0–48,7); p = 0,04].

Die Analyse der individuellen Speichelkortisolkonzentration ergab einen nicht signifikanten Unterschied zum Ausgangswert für beide Gruppen (200 µg: p = 0,3; 800 µg: p = 1,0).

Tab. 2 Änderung des FEV<sub>1</sub>%Soll, der exhaliereten NO-Konzentration und der EPX-Exkretion unter 200 µg und 800 µg Budesonid

Veränderung der Parameter über einen Zeitraum von 8 Wochen						
Parameter	Budesonid	bei Einschluss	nach 2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	8 Wochen
FEV <sub>1</sub> %Soll	200 µg	87 ± 13	96 ± 19	96 ± 18	98 ± 21*	97 ± 20*
	800 µg	90 ± 17	106 ± 13*	104 ± 13*	104 ± 17*	110 ± 12*
NO-Konz. (ppb)	200 µg	26,2 (6,6–68,0)	8,7* (3,2–20,3)	10,5* (3,1–22,6)	10,4* (3,7–23,7)	7,0 (4,4–22,9)
	800 µg	22,1 (4,0–84,3)	7,7* (2,1–18,9)	5,4* (1,0–27,9)	4,8* (0,6–42,4)	6,6* (1,3–39,8)
EPX-Exkretion (µg/mmol Krea)	200 µg	76,5 (25,7–176,1)	74,0 (28,2–154,2)	71,8 (19,0–302,3)	61,0 (24,1–185,8)	63,1 (20,7–174,4)
	800 µg	77,6 (20,8–305,8)	51,6 (23,7–190,7)	44,2 (17,6–132,0)	38,8 (15,1–107,9)	33,2* (19,2–153,7)

\* p < 0,025 Vergleich zum Ausgangswert; exhalierete NO-Konzentration und EPX-Exkretion werden als Median und 90% Intervall, FEV<sub>1</sub>% Soll als Mittelwert ± SA beschrieben.

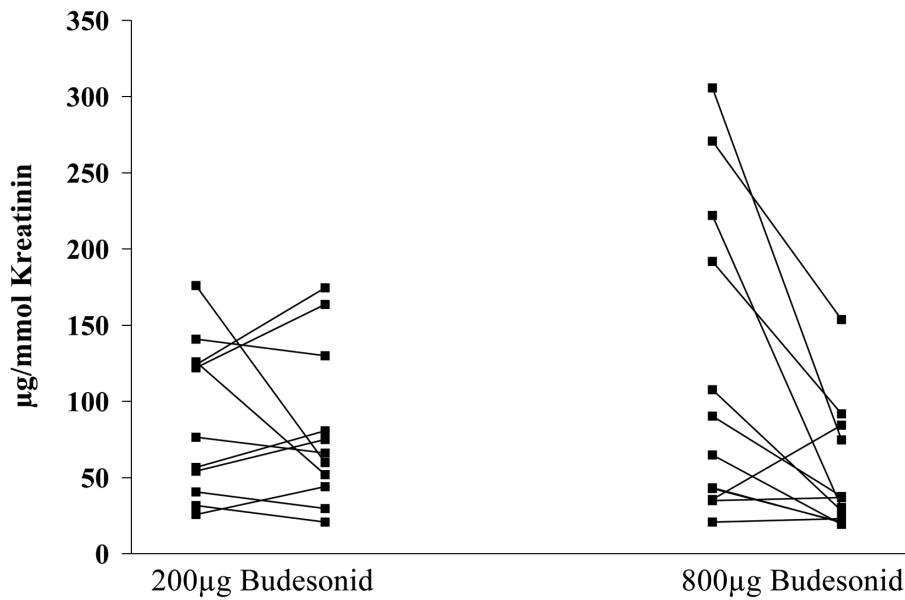


Abb. 1 Individueller Verlauf der exhalieren NO-Konzentration vor und nach 8 Wochen Therapie mit 200 µg (links) und 800 µg Budesonid/Tag (rechts) (n = 12 pro Gruppe).

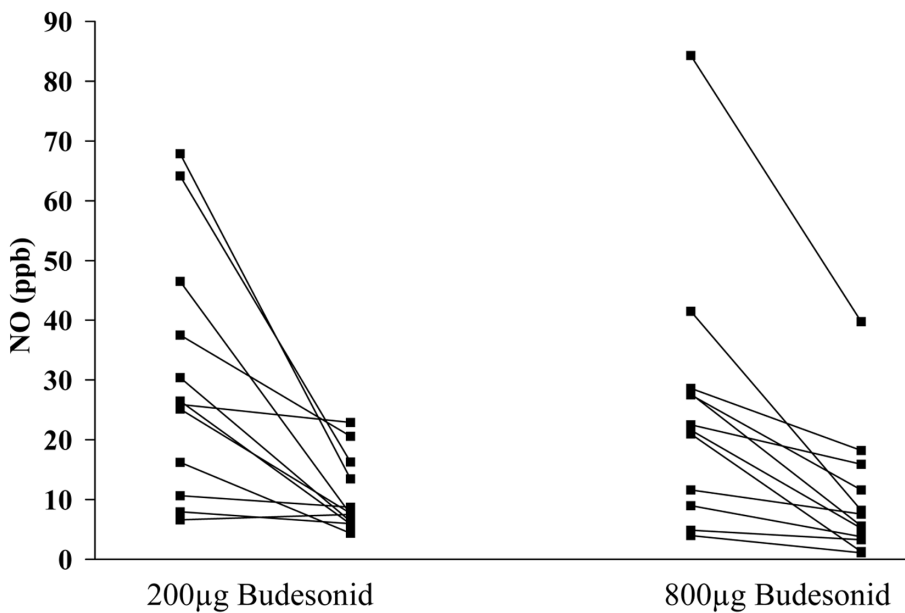


Abb. 2 Individueller Verlauf der EPX-Exkretion im Urin vor und nach 8 Wochen Therapie mit 200 µg (links) und 800 µg Budesonid/Tag (rechts) (n = 12 pro Gruppe).

## Diskussion

Die Resultate dieser randomisierten, kontrollierten Studie zeigen, dass für die tägliche inhalative Behandlung mit 800 µg Budesonid bei Kindern und Jugendlichen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma gegenüber der Behandlung mit 200 µg Budesonid über acht Wochen in Bezug auf die Veränderung der eNO-Konzentration und der EPX-Exkretion kein statistisch signifikanter Vorteil nachweisbar war.

In der Therapie des persistierendem Asthma bronchiale wird ab einem leichten Schweregrad der Einsatz von inhalativen Steroiden bei bestehender klinischer Symptomatik propagiert [1,20]. Es bleibt jedoch offen, ob die Therapie mit einer hohen Steroiddosis begonnen wird und später reduziert wird oder umgekehrt [15,21,22]. Studien bei Kindern und Erwachsenen haben gezeigt, dass niedrige Dosen eines inhalativen Steroids zu einer klinischen Kontrolle des Asthma bronchiale führen, während eine

bronchialen Hyperreaktivität persistiert [12–14,23]. Letzteres dürfte Folge der nicht ausreichend supprimierten Atemwegsinflammation sein, welche durch Surrogatmarker, wie exhalierter NO-Konzentration, ECP-Konzentration im Serum oder EPX-Exkretion im Urin, bestimmt werden kann. Um einen in der Praxis häufig gewählten Dosisbereich zu untersuchen, verglichen wir in dieser Studie Tagesdosen von 200 µg und 800 µg Budesonid. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 8 Wochen, da nach 2 bis 6 Wochen mit einer anti-inflammatorischen Wirkung zu rechnen ist [24]. Auf eine Placebogruppe wurde aufgrund von Ethikbedenken verzichtet.

In unserer Studie nahm in beiden Gruppen das FEV<sub>1</sub>% Soll signifikant zu und die asthmatypischen Symptome tagsüber nahmen ab. Eine signifikante Änderung der Asthmasymptome in der Nacht, der Benutzung des β<sub>2</sub>-Mimetikums und der Peak-Flow-Werte wurde nicht beobachtet, da nur Probanden mit leichtem bis mittelschwerem und stabilem Asthma eingeschlossen wur-

den. Pedersen u. Mitarb. zeigte in seiner Untersuchung mit Kindern mit mittelschwerem bis schwerem Asthma bronchiale eine dosisabhängige Wirkung von inhalativem Budesonid in Bezug auf das Belastungsasthma, während keine Dosisabhängigkeit für Symptome und Lungenfunktion bestand [12]. Die geringste Dosierung von 100 µg Budesonid/Tag führte bereits zu einer signifikanten Abnahme der Symptome und einer Verbesserung der Lungenfunktion. Bei Erwachsenen wurde ebenfalls kein Unterschied in der Zunahme des FEV<sub>1</sub>%Soll nach 4 Wochen Therapie mit 200 µg oder 800 µg inhalativen Budesonid pro Tag beobachtet [25]. Unsere mit früheren Studienergebnissen in Einklang stehenden Resultate legen entsprechende Budesonid-Effekte nahe, auch wenn wir keine Plazebogruppe mitgeführt haben.

In unserer Studie wird der Effekt zweier Dosierungen auf die Entzündungsmarker NO und EPX bei Kindern mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale verglichen. Es ist nachgewiesen, dass die eNO-Konzentration bei steroidnaiven Asthmatikern signifikant höher ist als bei gesunden Kontrollen [6, 26–32]. Die in unserer Studie gemessene eNO-Konzentration vor Therapie lag bei bis auf zwei Probanden über 7 ppb und entsprach den Referenzwerten für Asthmtiker aus einer pädiatrischen Studie von Baraldi u. Mitarb. [33]. Nach Allergenprovokation und im Rahmen einer akuten Exazerbation kommt es zu einem weiteren Anstieg der eNO-Konzentration. Somit kann dieser Surrogatmarker der Inflammation Veränderungen widerspiegeln [34, 35]. Dies wird auch durch eine Untersuchung von Baraldi u. Mitarb. unterstützt, der zeigt, dass ein Anstieg der eNO-Konzentration durch eine Allergenexposition auch unter Therapie mit einem inhalativen Steroid möglich ist [10]. Daher eignet sich diese Untersuchungsmethode für die Therapieüberwachung von Asthmatikern über einen längeren Zeitraum [9, 10]. Zudem ist die eNO-Konzentration mit Sputumeosinophilen, Sputum-ECP und der EPX-Ekretion im Urin positiv korreliert [18, 36, 37]. Steroide führen zu einer Abnahme der eNO-Konzentration aufgrund einer Herabregulation der induzierbaren NO-Synthase auf Transkriptionsebene in Bronchialepithelzellen und Entzündungszellen [3, 6, 7, 38]. Sowohl in der Hochdosisgruppe als auch in der Niedrigdosisgruppe wurde ein signifikanter Abfall der eNO-Konzentration nach 2, 4, 6 und 8 Wochen beobachtet. Für eine Tagesdosis von 200 µg und 800 µg Budesonid über 8 Wochen konnten wir keinen Hinweis auf eine Dosisabhängigkeit der eNO-Reduktion gewinnen. Diese Resultate sind in Einklang mit früheren Studien, in denen kein dosisabhängiger Abfall der exhalierten NO-Konzentration gefunden wurde [14, 39]. Somit führt bereits die niedrigste Dosierung zu einer effizienten Herabregulation der NO-Synthase und ein Effektunterschied im Bereich zwischen 200 µg und 800 µg Budesonid pro Tag kann anhand dieses Markers nicht nachgewiesen werden.

Für EPX wurde zwar in der Hochdosisgruppe nach 8 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert eine signifikante Abnahme beobachtet. Der Gruppenunterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Betrachtet man die individuelle Veränderung der EPX-Ekretion, kam es in der Niedrigdosisgruppe in 3 Fällen nach 8 Wochen, in der Hochdosisgruppe in 1 Fall zu einem nicht signifikantem Anstieg der EPX-Ekretion. Tageszeitliche Schwankungen dieses Messparameters können ausgeschlossen werden, da Patienten jeweils zur gleichen Tageszeit einbestellt wurden. Dennoch kann der Einfluss einer allergische Sensibili-

sierung oder eines beginnenden respiratorischen Infektes, mangelnder Compliance trotz regelmäßiger Dokumentation der Studienmedikation während des Untersuchungszeitraumes als Ursache für den Anstieg der EPX-Ekretion nicht ausgeschlossen werden. Zudem war weder klinisch anhand der Asthmasymptome am Tage, der Peak-Flow-Werte, des  $\beta_2$ -Mimetika-Gebrauches noch anhand der eNO-Konzentration ein Gruppenunterschied nach 8 Wochen nachweisbar.

Allerdings können wir auch nicht ausschließen, dass bei Einschluss einer größeren Patientenzahl trotz durchgeführter Powerschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten wäre. In einer Studie von Kristjansson u. Mitarb. [4] wurde nach 3 Monaten unter Therapie mit inhalativem Budesonid eine Änderung der EPX-Ekretion von 20 µmol/Kreatinin  $\pm$  16 µg/µmol Kreatinin beobachtet. Diese Werte wurden für unserer Powerschätzung zugrunde gelegt.

Die Messung der EPX-Ekretion im Urin ist ein einfaches und nicht-invasives Verfahren. Die EPX-Konzentration im Serum korreliert mit der EPX-Ekretion im Urin [4]. Wie auch für die exhalierete NO-Konzentration gezeigt, führt die Behandlung mit inhalativen Steroiden zu einer messbaren Reduktion der EPX-Ekretion im Urin [4, 5, 11]. Vergleichbare Studien haben eine Dosis-Wirkungsbeziehung von Budesonid auf Eosinophilenmarker im Serum untersucht. So berichten Tukiainen u. Mitarb. über eine signifikante Abnahme der ECP- und EPX-Konzentration im Serum unter 800 µg Budesonid pro Tag über drei Monate, nicht jedoch unter 400 µg Budesonid pro Tag [13]. In einer Studie von Wilson u. Mitarb. wurde bei Probanden mit leichtem bis mittelschwerem Asthma bronchiale unter dreiwöchiger Therapie mit 400 µg Budesonid pro Tag keine signifikante Abnahme der Serum-ECP-Konzentration beobachtet, während eine dosisabhängige Änderung der Parameter für 800 µg Budesonid und 1600 µg Budesonid pro Tag nachgewiesen wurde [14]. Pedersen u. Mitarb. zeigte bei asthmatischen Erwachsenen unter Therapie mit 1600 µg Budesonid/Tag nach einem Monat eine signifikante Abnahme der ECP- und EPX-Konzentration im Serum, während dieser Effekt unter 400 µg Budesonid pro Tag erst nach 9 Monaten beobachtet wurde [40]. Somit kann sein, dass der Beobachtungszeitraum von 8 Wochen zu kurz ist, um einen Effekt von 200 µg Budesonid pro Tag auf die eosinophile Entzündung zu untersuchen und, dass eine Studie mit längerer Dauer und größerer Patientenzahl notwendig ist, um diese Fragestellung zu klären.

Es ist nachgewiesen, dass Dosen von mehr als 600 µg Budesonid pro Tag bei Kindern im Hinblick auf systemische Effekte auf die Knochenmorphologie und das Längenwachstum nicht völlig sicher sind [41]. Jedoch zeigte sich in unserer Studie selbst bei den Patienten der Hochdosisgruppe anhand des sensitiven Parameters Speichelkortisol keine Änderung nach 8 Wochen Therapie in beiden Gruppen.

Zusammenfassend ergeben unsere Studienresultate aufgrund der Messung der eNO-Konzentration und der EPX-Ekretion im Urin keine Handhabe, in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit leichtem bis mittelschwerem Asthma die Behandlung mit 200 µg Budesonid pro Tag zu vervierfachen.

- <sup>1</sup> Global Initiatives for Asthma (GINA). (Revised 1998). Pocket guide for asthma management and prevention. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart Lung, and Blood Institute, NIH Publication No. 96-3659B, November 1998
- <sup>2</sup> Hahtela T. Early treatment of asthma. *Allergy* 1999; 54: 74-81
- <sup>3</sup> Lim S, Jatakanon A, John M et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 22-30
- <sup>4</sup> Kristjansson S, Strannegard IL, Strannegard O et al. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of anti-inflammatory treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1179-1187
- <sup>5</sup> Lugosi E, Halmerbauer G, Frischer T et al. Urinary eosinophil protein X in relation to disease activity in childhood asthma. *Allergy* 1997; 52: 584-588
- <sup>6</sup> Massaro AF, Mehta S, Lilly CM et al. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airway gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1510-1514
- <sup>7</sup> Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 454-457
- <sup>8</sup> Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA et al. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998; 53: 91-95
- <sup>9</sup> Jones SL, Kittelson J, Cowan JO et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 738-743
- <sup>10</sup> Baraldi E, Carra S, Dario C et al. Effect of natural grass pollen exposure on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 262-266
- <sup>11</sup> Labbe A, Aublet-Cuvelier B, Jouaville L et al. Prospective longitudinal study of urinary eosinophil protein X in children with asthma and chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 354-362
- <sup>12</sup> Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 29-33
- <sup>13</sup> Tukiainen H, Taivainen A, Majander R et al. Comparison of high and low dose of the inhaled steroid, budesonide, as an initial treatment in newly detected asthma. *Respir Med* 2000; 94: 678-683
- <sup>14</sup> Wilson AM, Lipworth BJ. Dose-response evaluation of the therapeutic index for inhaled budesonide in patients with mild-to-moderate asthma. *Am J Med* 2000; 108: 269-275
- <sup>15</sup> Molen T van der, Kerstjens HA. Starting inhaled corticosteroids in asthma: when, how high, and how long. *Eur Respir J* 2000; 15: 3-4
- <sup>16</sup> Standardization of spirometry-1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 285-298
- <sup>17</sup> Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117
- <sup>18</sup> Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999; 13: 1391-1395
- <sup>19</sup> Storm van's Gravesande K, Mattes J, Gruntjens T et al. Circadian variation of urinary eosinophil protein X in asthmatic and healthy children. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1497-1501
- <sup>20</sup> Lonnkvist K, Hellman C, Lundahl J et al. Eosinophil markers in blood, serum, and urine for monitoring the clinical course in childhood asthma: impact of budesonide treatment and withdrawal. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 812-817
- <sup>21</sup> Archer H, Creese K, Doull I. Higher dose inhaled steroids in childhood asthma. Conventional doses do have side effects (Letter). *Bmj* 2001; 322: 1546
- <sup>22</sup> Cates C. Higher dose inhaled steroids in childhood asthma. Why isn't titration advocated more often in delivery of inhaled drugs? (Letter) *Bmj* 2001; 322: 1546
- <sup>23</sup> Jonasson G, Carlsen KH, Jonasson C et al. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma. *Allergy* 2000; 55: 740-748
- <sup>24</sup> Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A et al. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1317-1321
- <sup>25</sup> Molen T van der, Meyboom-de Jong B, Mulder HH et al. Starting with a higher dose of inhaled corticosteroids in primary care asthma treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 121-125
- <sup>26</sup> Lundberg JO, Nordvall SL, Weitzberg E et al. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 75: 323-326
- <sup>27</sup> Artlich A, Hagenah JU, Jonas S et al. Exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 698-701
- <sup>28</sup> Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6: 1368-1370
- <sup>29</sup> Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J et al. The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 538-551
- <sup>30</sup> Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135
- <sup>31</sup> Kharitonov SA, Yates D, Springall DR et al. Exhaled nitric oxide is increased in asthma. *Chest* 1995; 107: 156S-157S
- <sup>32</sup> Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J et al. Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 940-944
- <sup>33</sup> Baraldi E, Azzolin NM, Cracco A et al. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6-15 years old. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 54-58
- <sup>34</sup> Kharitonov SA, O'Connor BJ, Evans DJ et al. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1894-1899
- <sup>35</sup> Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF et al. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 196-201
- <sup>36</sup> Piacentini GL, Bodini A, Costella S et al. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 13: 1386-1390
- <sup>37</sup> Jatakanon A, Lim S, Chung KF et al. An inhaled steroid improves markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1084-1088
- <sup>38</sup> Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci (Colch)* 1998; 94: 557-572
- <sup>39</sup> Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S et al. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 108-114
- <sup>40</sup> Pedersen B, Dahl R, Karlstrom R et al. Eosinophil and neutrophil activity in asthma in a one-year trial with inhaled budesonide. The impact of smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1519-1529
- <sup>41</sup> Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P et al. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 188-193