

Ciclesonid – ein neues inhalatives Kortikosteroid

Pharmakologische Eigenschaften und klinische Wirksamkeit in der Asthmatherapie

D. Ukena

Ciclesonide – A New Inhaled Corticosteroid. Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in the Treatment of Asthma

Zusammenfassung

Ciclesonid (CIC) ist ein neues inhalatives Kortikosteroid (ICS), das als Prodrug über ein Lösungsaerosol inhaliert und zu 50–60% in der Lunge deponiert wird. Dort wandeln Esterasen es in aktives des-Isobutyryl-Ciclesonid (des-CIC) um („On site“-Aktivierung). Hohe Lipophilie und Depotbildung in der Lunge verlängern die Wirkdauer und ermöglichen eine 1 × tägliche Inhalation. Klinische Studien mit Asthmapatienten belegen die Wirksamkeit bereits mit 80 µg/d CIC. Hohe Plasmaeiweißbindung und rasche Elimination aus dem Körper minimieren systemische Interaktionen, so dass CIC in Dosierungen bis zu 1280–1600 µg/d keinen Effekt auf Serum- und Urinkortisolwerte zeigte. Ciclesonid liegt im Oropharynx als inaktives Prodrug vor, daher wurde die ICS-typische orale Candidiasis so selten wie bei Placebo-Gabe beobachtet. Im Vergleich zu anderen ICS besitzt CIC somit einen verbesserten therapeutischen Index und kann als Protagonist einer neuen, dritten Generation inhalativer Steroide bezeichnet werden.

Abstract

Ciclesonide is a novel inhaled corticosteroid delivered as inactive prodrug via a hydrofluoroalkane metered-dose inhaler with a deposition rate of 50–60%. At its target sites, the lungs, ciclesonide is converted to an active metabolite, desisobutyryl-ciclesonide (des-CIC) [so-called on-site activation]. High lipophilicity and formation of local depot prolong pulmonary duration of action, explaining once-daily administration of ciclesonide. High protein binding and rapid clearance reduce systemic interactions. In long-term studies, ciclesonide at doses as high as 1280–1600 µg/d did not suppress biochemical markers of adrenal function. Since ciclesonide is not being activated in the oropharynx, the incidence of local adverse effects is comparable to that of placebo. Compared to other ICS, ciclesonide shows a improved therapeutic index and can, therefore, be regarded as prototype of a new, third generation of inhaled corticosteroids.

Einleitung

Unbestritten sind die inhalativ applizierbaren topischen Kortikosteroide (ICS, inhalative Corticosteroide) als verlässliche antiinflammatorische Controller die wichtigsten Medikamente zur Langzeittherapie des Asthma bronchiale. In der Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) hingegen kann nur ein Teil der Patienten von ICS profitieren. Unbestritten ist auch, dass die ICS Limitationen bzgl. ihrer Wirkung und zu-

dem bzgl. ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses besitzen (Tab. 1). In der Wirkstoffgruppe der ICS kann eine Differenzierung zwischen dem ICS der sog. ersten Generation (Beclometasondipropionat, BDP) und den ICS der zweiten Generation (Budesonid; Fluticason, Mometason) vorgenommen werden. In pharmakokinetischer Hinsicht sind letztere durch eine geringere orale bzw. gastrointestinale Bioverfügbarkeit im Vergleich zum BDP gekennzeichnet.

Institutsangaben

Klinik für Pneumologie, Klinikum Bremen-Ost

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dieter Ukena · Klinik für Pneumologie · Klinikum Bremen-Ost · Züricher Str. 40 · 28325 Bremen · E-mail: dieter.ukena@klinikum-bremen-ost.de

Eingang: 7. Oktober 2004 · Nach Revision akzeptiert: 3. August 2005

Bibliografie

Pneumologie 2005; 59: 689–695 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-915570
ISSN 0934-8387

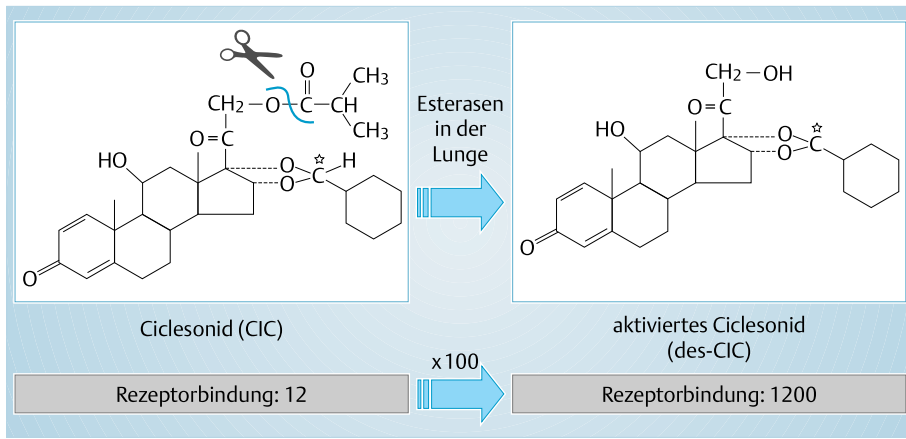


Abb. 1 „On site“-Aktivierung (bronchopulmonale Bioaktivierung) von Ciclesonid durch endogene Esterasen [3, 7].

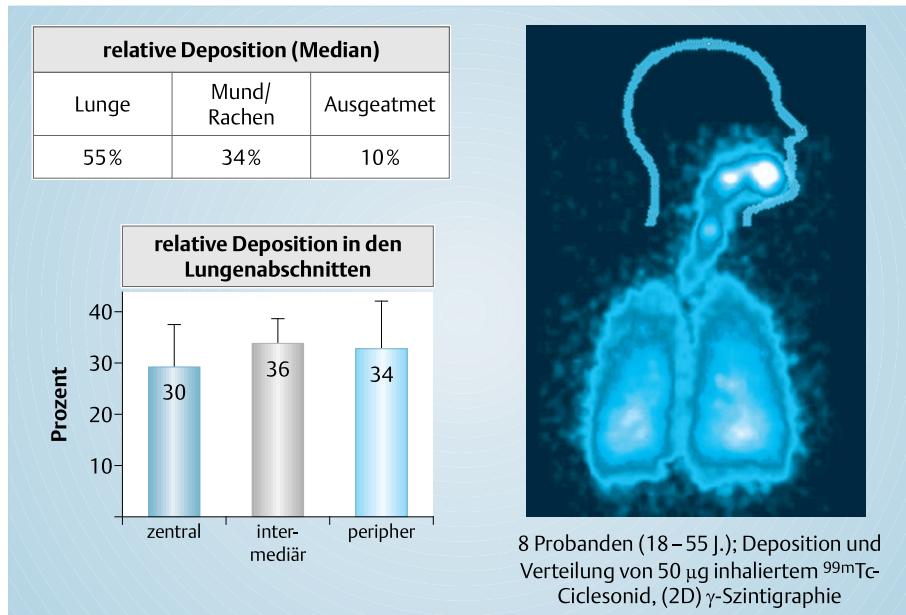


Abb. 2 Bronchoalveoläre Deposition und intrapulmonale Verteilung von Ciclesonid [4].

Tab. 1 Limitationen derzeitiger inhalativer Kortikosteroide (ICS)

- systemische Bioverfügbarkeit
- systemische Nebenwirkungen
- lokale Nebenwirkungen
- flache Dosis-Wirkungskurve
- mehrmals tägliche Einnahme

= ungünstiger therapeutischer Index

Ciclesonid kann aufgrund seiner speziellen Pharmakologie als Protagonist einer neuen, dritten Generation inhalativer Kortikosteroide bezeichnet werden [1,2]. Seine wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften und ihre klinischen Implikationen werden im Folgenden dargestellt.

Bronchopulmonale Deposition und „on site“-Aktivierung

Ein wichtiger Schritt in der Entwicklung dieses neuen Asthmatikums bestand in der Herstellung des isomerenreinen Wirkstoffs R-Ciclesonid (Abb. 1) Dadurch wird eine hohe lokale Wirk-

stoffkonzentration schon bei geringen Ciclesonid-Dosen gewährleistet, ohne den Körper mit dem weniger wirksamen Stereoisomer S-Ciclesonid zu belasten [3]. Für die Inhalation von Ciclesonid wird als Treibgas das FCKW-freie Norfluran (HFA 134a) verwendet. Wie für manche Lösungsaerosole charakteristisch, beträgt die bronchopulmonale Depositionsrate von Ciclesonid-HFA zwischen 50–60% der inhalierten Substanz. Im Vergleich hierzu erreichen Pulverinhalatoren und die meisten konventionellen (Suspensions-)Dosieraerosole lediglich zwischen 9% und ca. 30% Lungendeposition, wobei sich ein beträchtlicher Teil der damit verabreichten Kortikosteroide an der Rachenhinterwand niederschlägt und für lokale Nebenwirkungen verantwortlich ist [3,4,6,7].

Intrapulmonal verteilt sich der Wirkstoff Ciclesonid gleichmäßig in den zentralen, intermediären und peripheren Abschnitten des Bronchialbaumes (Abb. 2) [3,4]. Charakteristisch für Lösungsaerosole und wiederum im Unterschied zu konventionellen Treibgasdosieraerosolen oder Pulverinhalatoren wird ein relevanter Teil des Wirkstoffes in den sog. kleinen Atemwege deponiert, also in den kleinumigen Bronchien und Bronchiolen. Die kleinen Atemwege haben nicht nur die relativ größte Fläche, sondern sind – insbesondere bei Exazerbationen – durch eosino-

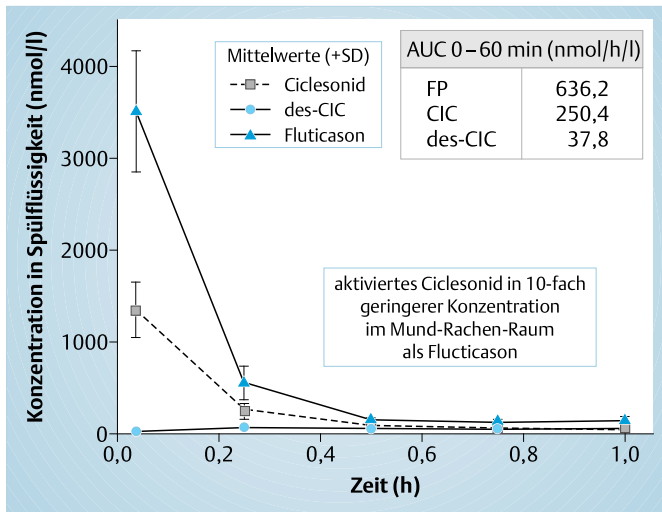


Abb. 3 Aktivierung von ICS im Oropharynx [9].

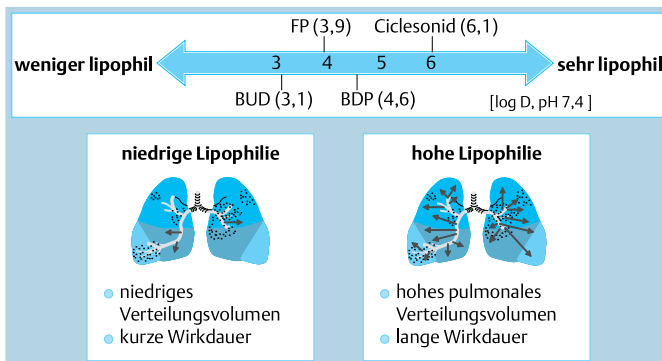


Abb. 4 Lipophilie inhalativer Kortikosteroide [3, 6].

phile Infiltration und durch viskösen Schleim obstruiert („mucus plugging“) und tragen so wesentlich zur Atemwegobstruktion beim Asthma bei [5].

Ciclesonid ist ein so genanntes Prodrug und besitzt selbst eine niedrige Affinität zu den Glukokortikoidrezeptoren. In den Bronchialepithelzellen wird Ciclesonid durch körpereigene Esterasen, insbesondere Cholinesterasen und Carboxylesterasen gespalten und zu der pharmakologisch wirksamen Substanz des-Ciclesonid (des-Isobutyryl-Ciclesonid) umgewandelt. Dessen relative Kortikoidrezeptor-Affinität (RRA) beträgt 1200 und liegt damit um den Faktor 100 höher als diejenige der Ausgangssubstanz (siehe Abb. 1) [3,7]. Dieses Phänomen der lokalen Aktivierung am Wirkort wird auch als „on site“-Aktivierung bezeichnet. Von besonderer Bedeutung ist nun, dass diese Ciclesonid-aktivierenden Esterasen zwar in der Schleimhaut der Nase und des Tracheobronchialsystems nachweisbar sind, nicht jedoch in der Schleimhaut des Oropharynx.

In Übereinstimmung mit dem Konzept der „on site“-Aktivierung wird erwartet, dass nach Inhalation nur ein geringer Teil von aktiviertem Ciclesonid im Oropharynx nachweisbar ist. Entsprechende Untersuchungen mit gesunden Probanden und mit Asthmatikern bestätigen dies. Die orale Deposition von aktiviertem Ciclesonid betrug ungefähr 4% der entsprechenden Budesonid-

dosis bei gesunden Probanden und 8% der Vergleichsdosis von Fluticason bei Patienten mit Asthma (Abb. 3) [8,9]. In klinischer Hinsicht lässt die fehlende oropharyngeale Aktivierung von Ciclesonid eine gute lokale Verträglichkeit erwarten.

Kinetische in-vitro-Untersuchungen an menschlichen Bronchialepithelzellen (NHBE) und humanem Lungengewebe ergaben, dass eine zügige Ciclesonid-Aktivierung stattfindet: Binnen 4 Stunden waren rund 35% zu des-Ciclesonid aktiviert, nach 24 Stunden war die Aktivierung praktisch vollständig [10,11].

Lokale Depotbildung/Lipophilie

In den Zielzellen des Bronchialsystems wird ein Teil des aktivierten Ciclesonids in eine Speicherform überführt. Wegen der Anwesenheit einer Hydroxylgruppe am C21-Atom kann Ciclesonid intrazellulär verestert werden. Bei dieser sog. Lipidkonjugation handelt es sich um eine enzymatische Reaktion zwischen dem Kortikosteroid und Fettsäuren in den Zielzellen der Lunge. Die Bildung eines Lipidkonjugats führt zu einem lokalen Depot des Kortikosteroidmoleküls in der Zielzelle und damit zu einer verlängerten pulmonalen Retention. Dieses Phänomen wurde bereits für Budesonid nachgewiesen. Im Falle von Ciclesonid ist die dominierende Esterform das des-Ciclesonid-Oleat. Dessen relative Glukokortikoid-Rezeptorbindungsaffinität (RBA) beträgt < 1 und ist damit sehr viel niedriger als die von des-Ciclesonid (RBA = 1200). Durch die Wirkung von Lipasen kann aus der Depotform wiederum aktives Ciclesonid hergestellt werden [3,7]. Die reversible intrazelluläre Veresterung des ICS führt somit zu einer deutlichen Verlängerung der lokalen Wirkdauer. Begünstigend für die lange lokale Wirkung wirkt sich auch die beträchtliche Lipophilie des Ciclesonid bzw. des des-Ciclesonid aus. Mit dem logD-Wert von 6,1 weist Ciclesonid die höchste Lipophilie unter den verfügbaren ICS (Abb. 4). Hohe Lipophilie bedeutet großes intrapulmonales Verteilungsvolumen und lange pulmonale Wirkdauer [3,6,7].

Systemische Verfügbarkeit

Wie es für die inhalativ applizierte Medikamente typisch ist, tritt unmittelbar nach der Inhalation ein kleiner Teil der Ciclesonid-Menge durch Resorption via pulmonales Gefäßbett in die systemische Zirkulation über. Der nach pulmonaler Resorption systemisch verfügbare Anteil eines ICS kann – potenziell – die unerwünschten systemischen Nebenwirkungen verursachen [3,7]. Im Falle des Ciclesonids ist der systemisch verfügbare Anteil des Prodrugs Ciclesonid pharmakotherapeutisch irrelevant, da im Blut wegen des Fehlens entsprechender Esterasen keine Aktivierung zum aktiven Metaboliten, des-CIC, stattfinden kann.

Deswegen kann es auch nicht zu einer relevanten Interaktion mit systemischen Glukokortikoidrezeptoren kommen. Dadurch ist a priori die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter systemischer Effekte deutlich reduziert. Zudem ist bei Ciclesonid – wie bei modernen ICS üblich – aufgrund des hohen first pass-Metabolismus der enteral verfügbare Anteil so gering, dass er nicht zu systemischen Effekten beiträgt (orale Bioverfügbarkeit von Ciclesonid und von des-Ciclesonid < 1%) [12].

Abb. 5 Plasmaeiweißbindung inhalativer Kortikosteroide [13].

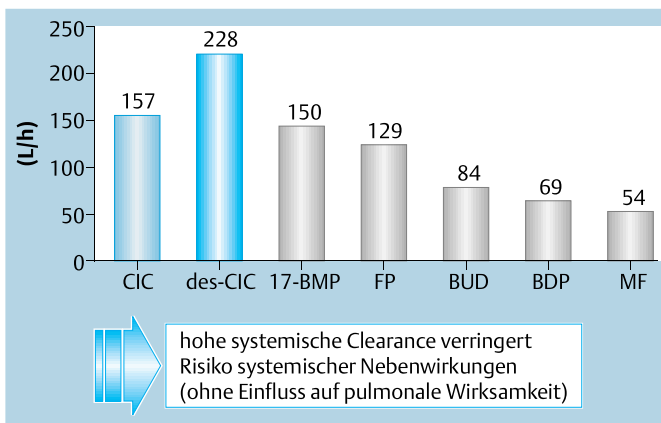
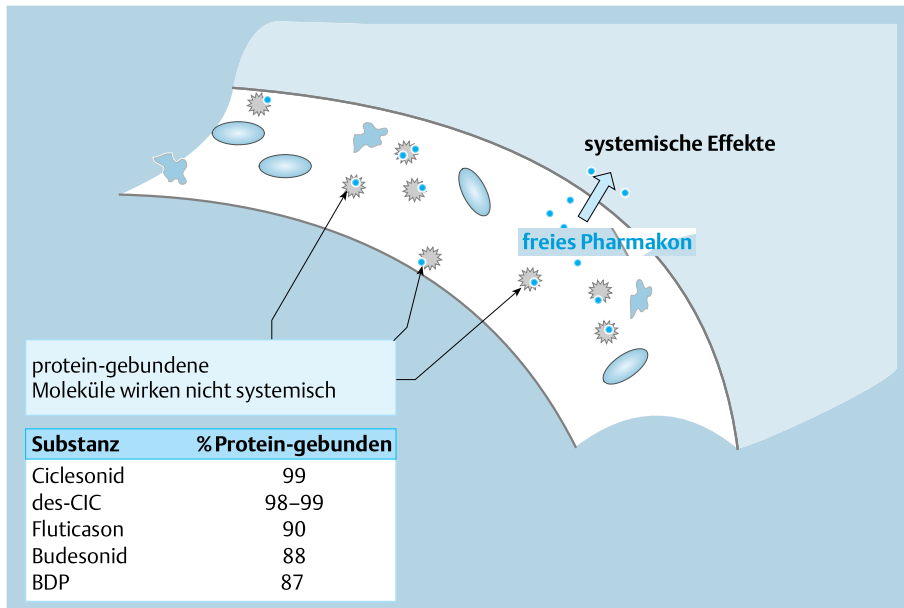


Abb. 6 Systemische Clearance inhalativer Kortikosteroide [3, 7].

Der pulmonal-vaskulär resorbierte Anteil des pharmakologisch aktiven des-CIC ist aus mehreren Gründen unproblematisch [3, 7, 13]:

- Durch sehr hohe Proteinbindung (99%) liegen weniger als 1% Ciclesonid bzw. des-Ciclesonid als freie Substanz im Serum vor. Nur der nicht-proteingebundene Anteil eines Pharmakons im Serum steht für die Interaktion mit dem jeweiligen Zielrezeptor zur Verfügung (Abb. 5). Die Proteinbindung anderer ICS ist deutlich niedriger.
- Sehr schnelle Entfernung aus dem systemischen Kreislauf durch hohe Clearance-Rate: Ciclesonid und aktiviertes des-Ciclesonid weisen mit 157 l/h respektive 228 l/h die schnellste Elimination unter den ICS auf (Abb. 6).
- Hepatische Verstoffwechslung zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten.

Lokale Verträglichkeit

Oropharyngeale Nebenwirkungen wie Mundsoor (Candidiasis), pharyngeale Reizerscheinungen (Pharyngitis; „sore throat“) und Heiserkeit (Schwäche des Musculus vocalis) repräsentieren die

unerwünschten lokalen Nebenwirkungen einer inhalativen ICS-Therapie. Die Häufigkeit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ist abhängig von einer Vielzahl von Faktoren, wie oropharyngeale Steroidaktivität und Dosis des ICS, Inhalationstechnik, spezifische Charakteristika des Inhalators (oropharyngeale Deposition) etc.. In den Fachinformationen der gegenwärtig verfügbaren ICS-Fertigarzneimittel wird die Häufigkeit der lokalen UAW mit ca. 5–30% angegeben [14]. Zudem ist das Auftreten lokaler UAW ein wichtiger Grund für eine schlechte Adhärenz der ICS-Therapie.

Wie in vergleichenden in vivo-Untersuchungen dargestellt wurde, war im Oropharynx nur eine sehr geringe Menge des aktiven des-Ciclesonid nachweisbar, im Unterschied zu Fluticason (Abb. 3) und Budesonid, bei denen die Konzentration aktiven Steroidwirkstoffs um mindestens Faktor 10 höher lag [8, 9]. In Übereinstimmung mit dem „on site“-Konzept liegt die Erwartung nahe, dass unter der Therapie mit Ciclesonid – auch in hoher Dosierung – keine oder nur geringe lokale Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Diese Erwartung wurde in den bisher ausgewerteten klinischen Studien bestätigt. Die summarische Auswertung aus mehreren klinischen Studien ergab keinen Hinweis für das Auftreten einer klinisch relevanten oropharyngealen Candidiasis [15]. Im Unterschied zu den bisher verfügbaren ICS bewirkt Ciclesonid offensichtlich keine Immunsuppression im Oropharynx. Ein ähnlicher günstiger Effekt gilt nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auch für eine weitere lokale Nebenwirkung, der Heiserkeit [15].

Aufgrund der Darreichung als Lösungsaerosol ist im Falle von Ciclesonid die Verwendung einer Inhalierhilfe (Spacer) in der Regel überflüssig, kann aber z. B. bei älteren Patienten mit Koordinierungsproblemen eingesetzt werden. Auch weitere, bislang übliche Empfehlungen zur Reduktion der lokalen Nebenwirkungen einer ICS-Therapie – Anwendung vor den Mahlzeiten, Spülung der Mundhöhle etc. – sind im Falle von Ciclesonid nicht mehr indiziert. Damit geht nicht nur eine relevante Vereinfachung der ICS-Therapie einher, sondern es kann auch eine deutliche Ver-

besserung der Therapieadhärenz erwartet werden. Dies wird in entsprechend konzipierten klinischen Studien evaluiert werden müssen.

Systemische Verträglichkeit

Die chronische GCS-Therapie kann zu unerwünschten systemischen Wirkungen z. B. an Knochen, Haut, Nebennieren, Auge etc. führen. Als sensitivster, einfach einsetzbarer Surrogatparameter für systemische Nebenwirkungen wird der Effekt auf die Nebennierenschinde (NNR) in Form des Verlaufes der 24h-Cortisolkonzentration im Blut oder im Urin eingesetzt [3].

Für Ciclesonid wurde in einer Crossover-Studie gezeigt, dass bei wiederholter täglicher Einnahme von 640 µg keine Effekte auf die circadiane Cortisolkonzentration auftraten. In dieser Studie wurde Ciclesonid einmal täglich morgens oder abends sowie zweimal täglich inhaliert [16]. Dieses Ergebnis wurde in einer zweiten Studie bestätigt [17]. Eine Vergleichsstudie mit jeweils hochdosierten ICS ergab zwar für Fluticason eine dosisabhängige Suppression der Nebennierenschinde, nicht dagegen für Ciclesonid [18]. Hervorzuheben ist, dass Ciclesonid in dieser Untersuchung in der 10-fach höheren Dosis als der Standarddosis eingesetzt wurde. Sogar Ciclesoniddosen von bis zu 1280 µg/Tag oder 1600 µg/Tag über 4 Wochen hinweg zeigten keine signifikanten Wirkungen an der HPA-Achse [19,20]. Bislang gibt es keinen Hinweis, dass Ciclesonid die NNR-Funktion selbst in hoher Dosis beeinflusst.

Während bei Kindern unter Therapie mit anderen ICS zum Teil (meist reversible) Wachstumsverzögerungen festgestellt wurden, wurde unter der Behandlung mit bis zu 160 µg Ciclesonid keine Reduktion des Beinlängenwachstums festgestellt [21,22].

Langzeituntersuchungen über einen Zeitraum von bis zu mehreren Jahren werden gegenwärtig durchgeführt, um Wirkungen von Ciclesonid auf andere Organe wie Knochen und Auge darzustellen.

Antiinflammatorische/antiasthmatische Wirksamkeit

In Tierexperimenten wurde eine ausgeprägte inhibitorische Wirkung von Ciclesonid auf die asthmatische Entzündungsreaktion nachgewiesen [23]. Auch die Suppression der chronischen asthmatischen Entzündung, die Prävention des durch die chronische Entzündung induzierten Remodeling der Atemwege und der bronchialen Hyperreagibilität durch Ciclesonid wurde tierexperimentell nachgewiesen, ebenso wie ein im Vergleich zu Fluticason verbesserter therapeutischer Index [24].

In verschiedenen Untersuchungen mit Asthmatikern zeigte sich, dass die einmal tägliche Gabe von Ciclesonid die bronchiale Hyperreagibilität genauso wirksam unterdrückte wie die zweimal tägliche Gabe von Fluticason [18,25,26].

Ciclesonid hat in verschiedenen Vergleichsstudien zu etablierten ICS eine mindestens ebenbürtige oder sogar überlegene Wirksamkeit im vergleichbaren Dosisbereich gezeigt [27–28]. So

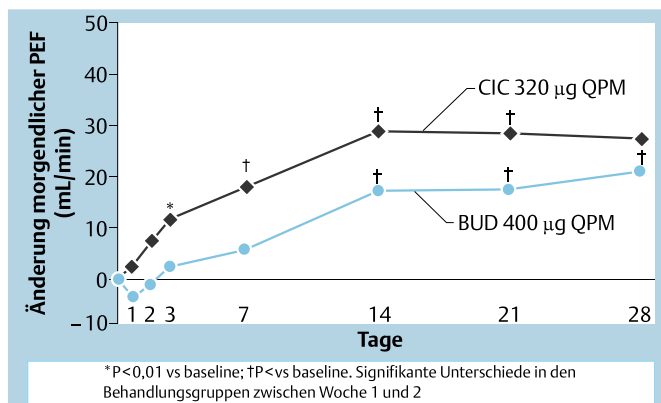


Abb. 7 Wirkungseintritt von Ciclesonid im Vergleich zu Budesonid [27].

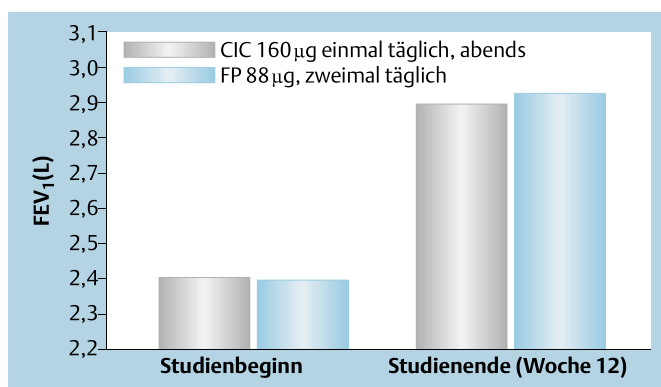


Abb. 8 Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) unter Ciclesonid vs. Fluticason [28].

wurde mit Ciclesonid 320 µg/d im Vergleich mit Budesonid 400 µg/d eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um durchschnittlich 416 ml nach 12-wöchiger Behandlung erzielt. Diese Verbesserung der Lungenfunktion trat hierbei unter Ciclesonid signifikant schneller auf als unter Budesonid [27]. Wie in Abb. 7 dargestellt, war der Effekt von Ciclesonid bereits ab Tag 3 nach Therapiebeginn nachweisbar, im Falle des Budesonid jedoch erst ab der zweiten Woche [27]. In dieser Studie wurden beide ICS einmal täglich appliziert.

In einer Vergleichsstudie von Ciclesonid 160 µg einmal täglich mit Fluticason 88 µg zweimal täglich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigen Asthma (FEV 75% Soll) waren nach 12 Wochen Behandlung in beiden Therapiearmen vergleichbare, statistisch signifikante Verbesserungen des FEV1-Wertes festzustellen (Abb. 8) [28].

Hervorzuheben ist sicherlich, dass diese antiasthmatischen Wirkungen von Ciclesonid bei einer einmal täglichen Inhalation erzielt wurde. In weiteren Studien wurde diese bemerkenswerte Wirksamkeit von Ciclesonid bestätigt [29,30]. Mit der einmal täglichen Applikation verbindet sich die Hoffnung auf eine deutliche Verbesserung der Therapieadhärenz einer ICS-Therapie.

Tab. 2 Pharmakokinetische Kenngrößen inhalativer Corticosteroide (ICS)

| | BDP | BUD | CIC/des-CIC | FP |
|--------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| orale Bioverfügbarkeit (%) | 26 % | 11 % | < 1 % | < 1 % |
| pulmonale Bioverfügbarkeit (%) | 51 % | 28 % | 52 % | 16 % |
| Formulierung | Lösung | Suspension | Lösung | Suspension |
| Rezeptor-Bindungsaffinität | 53/1345 | 935 | 1200 | 1800 |
| Esterifikation (Lungendepot) | nein | ja | ja | nein |
| Lipophilie | moderat | moderat | sehr hoch | hoch |
| Proteinbindung (%) | moderat (87 %) | moderat (88 %) | sehr hoch (99 %) | moderat (90 %) |
| Clearance (L/h) | schnell (150/120) | mittel (84) | sehr schnell (228) | mittel (67 – 90) |
| On-Site Aktivierung | nein | nein | ja | nein |
| therapeutische Breite | niedrig | mittel | hoch | mittel |

Tab. 3 Dosisbereich inhalativer Corticosteroide (ICS) [Tagesdosis in µg]

| Wirkstoff | niedrig | mittel | hoch |
|------------------|----------------|---------------|-------------|
| Beclometason | ≤ 500 | ≤ 1000 | ≤ 2000 |
| Beclometason-HFA | ≤ 200 | ≤ 400 | ≤ 800 |
| Budesonid | ≤ 400 | ≤ 800 | ≤ 1600 |
| Fluticason | ≤ 250 | ≤ 500 | ≤ 1000 |
| Mometason | 200 | 400 | 800 |
| Ciclesonid* | 80 | 160 | ≥ 160 |

*freigesetzte Dosis (= delivered dose oder ex actuator-dose)

Schlussfolgerung

Eine vergleichende Übersicht über die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der inhalativen Kortikosteroide (ICS) findet sich in Tab. 2. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften repräsentiert Ciclesonid eine Weiterentwicklung in der Gruppe der ICS und kann daher als ICS einer neuen, dritten Generation bezeichnet werden. Aufgrund seiner hohen antiasthmatischen Wirksamkeit und der geringen Inzidenz unerwünschter Wirkungen weist Ciclesonid einen deutlich verbesserten therapeutischen Index auf.

In einem weiten Dosisbereich ist die einmal tägliche Applikation des Ciclesonid möglich und therapeutisch ausreichend. Auch diesbezüglich unterscheidet sich Ciclesonid von den etablierten ICS. Der dem Asthmaschweregrad adaptierte Dosisbereich des neuen Kortikosteroide ist in Anpassung der Äquivalenzangaben aus der Nationalen Versorgungsleitlinie „Asthma“ in Tab. 3 dargestellt. Vorstellbar ist vor allem der Einsatz von Ciclesonid als Basismedikament (first line treatment) bei den Schweregraden 2 + 3 (leichtes bzw. mittelgradiges Asthma) des Stufenplans zur Asthmatherapie.

Literatur

- Humbert M. Ciclesonide: a novel inhaled corticosteroid. *Expert Opin Investig Drugs* 2004; 13: 1349–60
- Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004; 64: 511–519
- Derendorf H. Relevant pharmacokinetic parameters for determining efficacy and safety in inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 90: 62–65
- Bethke T et al. High lung deposition of ciclesonide in 2D- and 3D-imaging. *Eur Respir J* 2002; 20 (Suppl. 38): 09
- Tulic MK, Hamid Q. The Role of the Distal Lung in Asthma. *Seminars Respiratory Critical Care Medicine* 2002; 23: 347–359
- Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Safety* 2000; 23: 11–33
- Belvisi MG. Preclinical pharmacology of ciclesonide. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 90: 60–68
- Nave R et al. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 00: 1–12
- Richter K. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 146–152
- Mutch E et al. Esterases involved in the hydrolysis of ciclesonide in human tissues. *Eur Respir J* 2003; 22 (suppl.45): 267
- Nave R et al. In vitro metabolism of ciclesonide in the human lung and liver as determined by use of precision-cut tissue slices. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A771
- Nave R et al. Pharmacokinetics of [¹⁴C]ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 479–486
- Nave R et al. Differences between pharmacokinetics of ciclesonide-active principle and budesonide following repeated dose inhalations. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl 45): P333
- Dubus JC et al. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001; 56: 944–948
- Bousquet J. Safety and efficacy of inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev* 2004; 13: 90: 69–72
- Weinbrenner A et al. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87: 2160–2163
- Lipworth BJ et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 465–472
- Derom E et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Therapeut* 2005; 00: 1–9

- ¹⁹ Szeffler S et al. High doses of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide have no effect on HPA-axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: A590
- ²⁰ Lee DKC et al. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 127: 851–860
- ²¹ Price J et al. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: What can be learnt from the published literature? *Eur Respir J* 2002; 19: 1179–1193
- ²² Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 940–945
- ²³ Stoeck M et al. In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of the new glucocorticoid ciclesonide. *J Pharmacol Exp Therapeut* 2004; 309: 249–258
- ²⁴ Leung SY et al. Effects of ciclesonide and fluticasone propionate on allergen-induced airway inflammation and remodeling features. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 989–996
- ²⁵ Lee DKC et al. Effects of hydrofluoroalkane formulations of ciclesonide 400 µg once daily vs fluticasone 250 µg twice daily on methacholine hyper-responsiveness in mild-to-moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 26–33
- ²⁶ Taylor DA et al. A dose-dependent effect of the novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosine-5-monophosphate in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 237–243
- ²⁷ Ukena D et al. Ciclesonide significantly improves pulmonary function when compared with budesonide: a randomized 12-week study. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl.45): 411
- ²⁸ Buhl R et al. Once daily ciclesonide is as effective as fluticasone propionate given twice daily in treating patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A91
- ²⁹ Postma DS et al. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or in the evening. *Eur Respir J* 2001; 17: 1083–1088
- ³⁰ Chapman KR et al. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 1–8