



ARTIGO DE REVISÃO

The efficacy and safety of ciclesonide for the treatment of perennial allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis[☆]



Qi Yang^{a,b}, Fei Wang^{a,b}, Bin Li^a, Wenbin Wu^c, Dengpiao Xie^a, Li He^a, Nan Xiang^d
e Yan Dong^{id a,c,*}

^a Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, China

^b Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, China

^c Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, China

^d Chengdu First People's Hospital, Chengdu, China

Recebido em 19 de agosto de 2018; aceito em 24 de outubro de 2018

Disponível na Internet em 1 de abril de 2019

KEYWORDS

Meta-analysis;
Ciclesonide;
Rhinitis;
Allergic;
Perennial

Abstract

Introduction: Allergic rhinitis is a chronic inflammatory disease which affects 1 out of 6 individuals. Perennial allergic rhinitis accounts for 40% of AR cases. Ciclesonide is one of the relatively new intranasal steroid for allergic rhinitis.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of perennial allergic rhinitis.

Methods: We searched Pubmed, Scientific Citation Index, Embase, Clinical Trial Registries for randomized controlled trials and Cochrane Central Register of Controlled Trials to find out the randomized controlled Trial comparing ciclesonide with placebo for PAR.

Results: Eight studies were included. In comparison with placebo groups, ciclesonide groups significantly decreased Reflective Total Nasal Symptom Score (MD = -0.56; 95% CI -0.72 to 0.39, $p < 0.00001$) with heterogeneity ($p = 0.19$, $I^2 = 24\%$), Instantaneous Total Nasal Symptom Score (MD = -0.57; 95% CI -0.75 to -0.39, $p < 0.00001$) with heterogeneity ($p = 0.34$, $I^2 = 11\%$). A significant effect for Reflective Nasal Symptom Score Subtotal (MD = -0.15; 95% CI -0.18 to -0.13, $p < 0.00001$) with heterogeneity ($p = 0.12$, $I^2 = 24\%$) was also demonstrated. Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire score (RQLQs) (MD = -0.27; 95% CI -0.39 to -0.15, $p < 0.00001$) with heterogeneity ($p = 0.58$, $I^2 = 0\%$) in the treatment of ciclesonide was also significantly reduced. In addition, the difference in Treatment-Emergent Adverse Events between the two groups was not significant.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.008>

[☆] Como citar este artigo: Yang Q, Wang F, Li B, Wu W, Xie D, He L, et al. The efficacy and safety of ciclesonide for the treatment of perennial allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:371–8.

* Autor para correspondência.

E-mail: dongyancd@163.com (Y. Dong).

PALAVRAS-CHAVE

Metanálise;
Ciclesonida;
Rinite;
Alérgica;
Perene

Conclusion: Ciclesonide can improve perennial allergic rhinitis without increasing adverse events. Ciclesonide may be another valuable choice for perennial allergic rhinitis in the future. © 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Eficácia e segurança da ciclesonida no tratamento da rinite alérgica perene: uma revisão sistemática e metanálise

Resumo

Introdução: A rinite alérgica é uma doença inflamatória crônica que afeta um a cada seis indivíduos. A rinite alérgica perene é responsável por 40% dos casos de rinite alérgica. A ciclesonida é um dos corticosteroides intranasais mais novos para o tratamento dessa condição clínica.

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança da ciclesonida no tratamento da rinite alérgica perene.

Método: Uma busca foi feita nos bancos de dados Pubmed, *Scientific Citation Index*, Embase e *Clinical Trial Registries* por ensaios clínicos randomizados e *Cochrane Central Register of Controlled Trials* por estudos controlados randomizados que comparassem ciclesonida com placebo no tratamento da rinite alérgica perene.

Resultados: Oito estudos foram incluídos. Em comparação com os grupos placebo, os grupos ciclesonida mostraram diminuição significativa no escore do *Reflective Total Nasal Symptom Score* (DM = -0,56; IC 95%: -0,72 a -0,39, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,19$, $I^2 = 24\%$), do *Instantaneous Total Nasal Symptom Score* (DM = -0,57; IC95%: -0,75 a -0,39, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,34$, $I^2 = 11\%$). Um efeito significativo no escore do *Reflective Nasal Symptom Score Subtotal* (DM = -0,15; IC 95%: -0,18 a -0,13, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,12$, $I^2 = 24\%$) também foi demonstrado. O escore do *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire score* (RQLQs) (DM = -0,27; IC 95%: -0,39 a -0,15, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,58$, $I^2 = 0\%$) também foi significativamente reduzido no tratamento com ciclesonida. Além disso, a diferença em relação aos eventos adversos emergentes do tratamento entre os dois grupos não foi significativa.

Conclusão: A ciclesonida pode melhorar a rinite alérgica perene sem aumentar os eventos adversos. Esse fármaco pode ser outra opção valiosa para a rinite alérgica perene no futuro.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A rinite alérgica (RA) é uma doença inflamatória crônica, caracterizada por prurido nasal, espirros, rinite e congestão nasal.¹ Como uma condição altamente prevalente, a RA afeta 1/6 dos indivíduos. Os sintomas da RA interferem em todos os aspectos da vida cotidiana associados à diminuição da qualidade do sono e do desempenho no trabalho.²

Apesar das opções de tratamento atualmente disponíveis, a incidência de RA tem aumentado. Continua a ser a principal causa de morbidade, absenteísmo e restrição de atividades, e está relacionada a custos consideráveis para o sistema de saúde.^{3,4} A RA pode ser dividida em formas sazonais e perenes. A rinite alérgica perene (RAP) é responsável por 40% dos casos de RA.⁵ A RA é uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE do tipo 1.⁶

Os corticosteroides intranasais (CIN) representam o tratamento padrão para RA de todos os graus de gravidade devido a sua atividade anti-inflamatória, por reduzirem a inflamação subjacente.^{7,8} Revisões sistemáticas e metanálises revelaram que os corticosteroides tópicos são superiores aos anti-histamínicos para o controle dos sintomas nasais da

RA.^{9,10} Em 2006, a ciclesonida foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) como uma das mais novas adições dos CIN ao arsenal usado para combater a RA.¹¹

O uso da ciclesonida na RAP já foi avaliado em vários ensaios clínicos randomizados (ECRs). No entanto, as evidências dos ensaios randomizados individuais atualmente disponíveis sobre ciclesonida na RAP não são fortes o suficiente. Se a ciclesonida tem um efeito sobre a RAP e se ela desempenha um papel na prevenção e tratamento, ainda precisa ser verificado. Para resolver essas questões, procedemos a uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados para analisar o efeito da ciclesonida no tratamento da RAP.

Método**Fontes de dados**

Fizemos uma busca nas bases de dados Pubmed, *Scientific Citation Index*, Embase, *Clinical Trial Registries for Randomized Controlled Trials* e *Cochrane Central Register of*

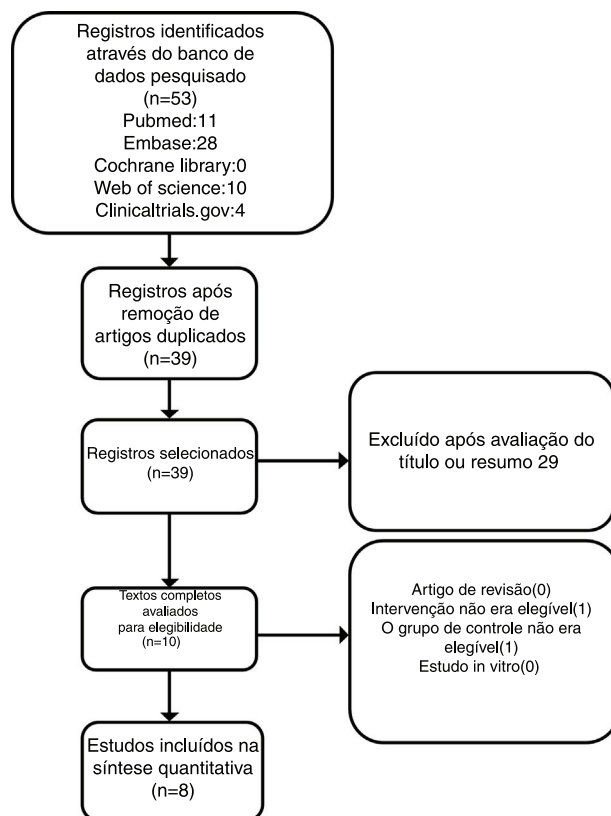


Figura 1 [11]Seleção dos estudos.

Controlled Trials, com um prazo de pesquisa de até julho de 2018. Usamos as seguintes palavras-chave: “Rhinitis, Allergic, Perennial”, “Rhinitis, Allergic, Nonseasonal”, “Ciclesonide” e “random* controlled trial” (fig. 1). A fim de identificar estudos potencialmente pertinentes, analisamos as citações dos estudos incluídos.

Seleção dos estudos

Dois revisores independentes avaliaram o título e o resumo dos artigos relevantes. Se o estudo era randomizado e havia analisado o uso de ciclesonida *versus* placebo em pacientes com “rinite alérgica perene”, o estudo era incluído.

Extração de dados e avaliação de qualidade

As informações sobre as características dos métodos, participantes, intervenções e resultados foram extraídas independentemente por dois revisores. O *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*¹² foi usado para avaliar a qualidade dos estudos incluídos e o risco de viés. Qualquer discrepância foi resolvida pelo terceiro autor.

Definição de desfecho

O desfecho primário foi a mudança na média dos escores diurnos e noturnos do *reflective Total Nasal Symptom Score* (rTNSS), o *instantaneous Total Nasal Symptom Score* (iTNSS) diurno, enquanto o desfecho secundário incluiu a mudança

na média dos escores diurnos e noturnos do *reflective Nasal Symptom Score* (rNSS) e escore do *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire score* (RQLQs). Os eventos adversos emergentes do tratamento (EAET) foram usados para monitorar a segurança.

Síntese e análise dos dados

A dimensão do efeito dos desfechos contínuos foi avaliada pela diferença de média ponderada (WMD, do inglês *Weighted Mean Difference*) e desfechos dicotômicos avaliados pela razão de risco (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. A heterogeneidade foi avaliada com a estatística I^2 . Um modelo de efeitos aleatórios foi aplicado independentemente da heterogeneidade dos resultados. As avaliações estatísticas foram feitas com o *software Review Manager*, versão 5.3.

Resultados

Seleção e características dos estudos

Na busca inicial, 53 publicações relacionadas foram identificadas e 14 estudos em duplicata foram removidos posteriormente. Foram excluídos na leitura do título ou resumo 29 estudos. Os restantes 10 artigos completos foram revisados e outros dois foram excluídos. Finalmente, oito ensaios¹³⁻¹⁷ (NCT01451541, NCT01033825, NCT01378429) que incluíram 4.039 pacientes foram incluídos (tabela 1). O

Tabela 1 Resumo dos ensaios incluídos na metanálise

Estudo	Ano	Nº de pacientes (ciclesonida /placebo)	Intervenções	Duração (semanas)	Desfechos
NCT01451541	2014	758 (511/247)	Ciclesonida 37 µg Ciclesonida 74 µg	12	rTNSS iTNSS EAET
NCT01033825	2012	160 (105/55)	Ciclesonida 160 µg Ciclesonida 200 µg Ciclesonida 320 µg	6	rTNSS iTNSS rNSS
Eli (13)	2007	471 (238/233)	Ciclesonida 200 µg	6	rTNSS rNSS RQLQ TEAE
Paul (14)	2007	663(441/222)	Ciclesonida 200 µg	52	rTNSS rNSS RQLQ EAET
William (15)	2012	1110 (803/307)	Ciclesonida 74 µg Ciclesonida 148 µg	26	rTNSS iTNSS rNSS RQLQ EAET
Kenneth (16)	2007	123 (81/42)	Ciclesonida 200 µg	12	rTNSS rNSS EAET
NCT01378429	2014	89 (47/42)	Ciclesonida 74 µg	6	rTNSS
William (17)	2008	665 (500/165)	Ciclesonida 25 µg Ciclesonida 100 µg Ciclesonida 200 µg	12	rTNSS EAET

processo de seleção dos estudos é apresentado na [figura 1](#). A duração do tratamento foi de seis a 52 semanas.

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Todos os oito estudos¹³⁻¹⁷ (NCT01451541, NCT01033825, NCT01378429) eram randomizados e duplo-cegos. Sete estudos^{13-15,17} (NCT01451541, NCT01033825, NCT01378429) eram multicêntricos. Entretanto, nem todos os estudos forneceram métodos concretos de randomização. Todos eles¹³⁻¹⁷ (NCT01451541, NCT01033825, NCT01378429) informaram cegamento de participantes e de investigadores. Nenhum dos estudos apresentou viés de relato. Cinco estudos relataram desistências e um¹⁵ foi analisado com base na intenção de tratar ([fig. 2](#)).

Efeitos no rTNSS

Oito estudos incluíram a comparação da mudança no escore do rTNSS entre oito grupos¹³⁻¹⁷ (NCT01451541, NCT01033825, NCT01378429). O resultado agrupado mostrou que houve diferença significativa entre os dois grupos (DM = -0,56; IC95%: -0,72 a -0,39, $p < 0,00001$) ([fig. 3](#)) com heterogeneidade ($p = 0,19$, $I^2 = 24\%$) ([fig. 3](#)).

Efeitos no iTNSS

Três estudos incluíram a comparação do escore do iTNSS entre três grupos¹⁵ (NCT01451541, NCT01033825). Os resultados agrupados mostraram que houve diferença significativa entre os dois grupos (DM = -0,57; IC95%: -0,75 a -0,39, $p < 0,00001$) ([fig. 4](#)) com heterogeneidade ($p = 0,34$; $I^2 = 11\%$) ([fig. 4](#)).

Efeitos no rNSS

Comparamos o escore do rNSS em cinco ensaios¹⁴⁻¹⁷ (NCT01033825). Houve diferença significativa entre os dois grupos: espirros (DM = -0,15; IC95%: -0,21 a -0,10, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,29$, $I^2 = 18\%$) ([fig. 5](#)), rinorreia (DM = -0,16; IC95%: -0,22 a -0,10, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,28$, $I^2 = 19\%$) ([fig. 5](#)), prurido nasal (DM = -0,14; IC95%: -0,20 a -0,09, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,37$, $I^2 = 8\%$) ([fig. 5](#)), congestão nasal (DM = -0,17; IC 95%: -0,25 a -0,09, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,03$, $I^2 = 55\%$) ([fig. 5](#)), subtotal (DM = -0,15; IC95%: -0,18 a -0,13, $p < 0,00001$); com heterogeneidade ($p = 0,12$, $I^2 = 24\%$) ([fig. 5](#)).

Efeitos no RQLQs

O escore do questionário RQLQs foi comparado em três ensaios.¹³⁻¹⁵ Comparada com o placebo, a ciclesonida reduziu significativamente o escore do RQLQs (DM = -0,27; IC95%: -0,39 a -0,15, $p < 0,00001$) com heterogeneidade ($p = 0,58$, $I^2 = 0\%$) ([fig. 6](#)).

Segurança

A segurança foi avaliada através do monitoramento dos EAET. Seis ensaios relataram dados completos para EAET¹³⁻¹⁷ (NCT01451541). Não houve diferença significativa entre os dois grupos (RR = 1,02; IC95%: 0,94 a 1,10, $p = 0,61$) com heterogeneidade ($p = 0,17$, $I^2 = 36\%$) ([fig. 7](#)).

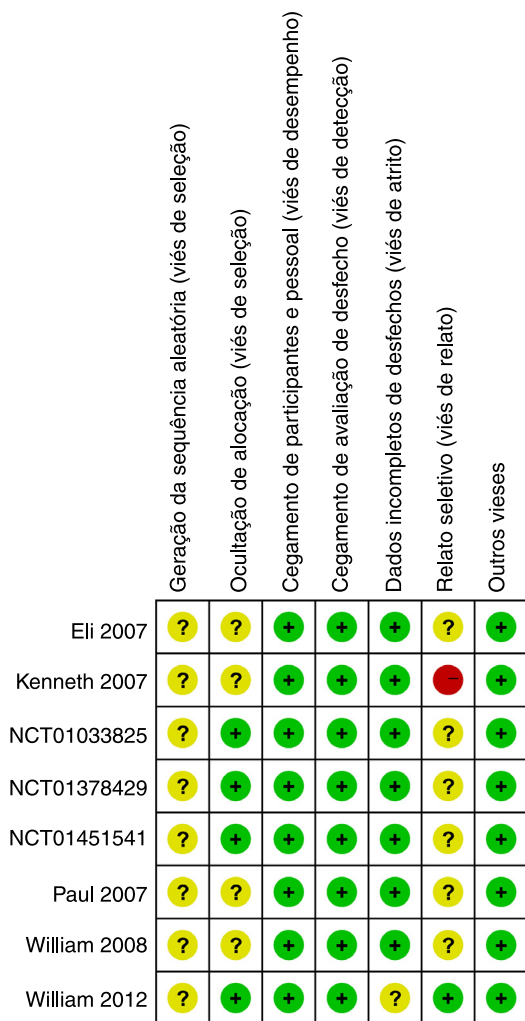


Figura 2 Gráfico do risco de viés de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration.

Viés de publicação e análise de sensibilidade

Não houve evidência de viés significativo de publicação pelo teste de Egger para rTNSS ($t = -0,52, p = 0,609$).

Discussão e conclusão

Anti-histamínicos e corticosteroides são os tratamentos atuais para o controle dos sintomas da RA. Os CIN são os fármacos disponíveis mais eficazes que suprimem todos os sintomas de rinite, inclusive a obstrução nasal.¹⁸ Entretanto, apesar de amplamente usada, a ciclesonida para RAP ainda não apresenta evidências claras para que recomendações decisivas sejam feitas para essa opção terapêutica. No presente estudo, fizemos uma pesquisa para avaliar a eficácia e segurança da ciclesonida em pacientes com RAP. Nesta revisão, verificamos que a ciclesonida pode ser capaz de diminuir os escores do rTNSS, iTNSS, rNSS, e RQLQs sem aumentar EAET em curto prazo.

A ciclesonida é o glicocorticoide inalatório mais recente para o tratamento dos sintomas da asma e RA.¹⁹ O efeito anti-inflamatório da ciclesonida é visto apenas ao nível brônquico e apenas uma fração do fármaco atinge o trato gastrointestinal e torna-se inativa.^{14,20}

Em nossa revisão, a ciclesonida produziu um alívio significativo nos escores do rTNSS e iTNSS. No estudo de Eli,¹³ foi sugerido que a melhoria no escore do rTNSS continuou a aumentar ao longo das seis semanas de tratamento. Essas melhorias contínuas nos sintomas nasais podem encorajar os pacientes a manter o tratamento.

Todos os escores do rNSS individuais foram reduzidos em todos os pacientes tratados com ciclesonida, especialmente a congestão nasal, que é o sintoma de mais difícil tratamento. A mudança global no escore do rTNSS foi causada pelos quatro sintomas nasais, sugeriu que todos os rNSS individuais contribuíram para a diferença global entre os dois grupos. Devido a um grau variável de heterogeneidade nesses estudos, fizemos a análise de sensibilidade. Os resultados devem ser observados com cautela, embora não tenham apresentado mudanças.

A ciclesonida produziu uma redução estatisticamente significativa nos escores RQLQs. No entanto, estudos sobre a relevância clínica dos questionários mostraram que apenas 0,5 ou mais das alterações foi clinicamente relevante.²¹

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos EAET. Em nossa revisão, a maioria dos eventos adversos da ciclesonida foi leve ou moderada e também bem tolerada. As taxas de descontinuação foram semelhantes às do placebo. Os eventos adversos (EA) normalmente encontrados com CIN são geralmente de natureza tóxica e

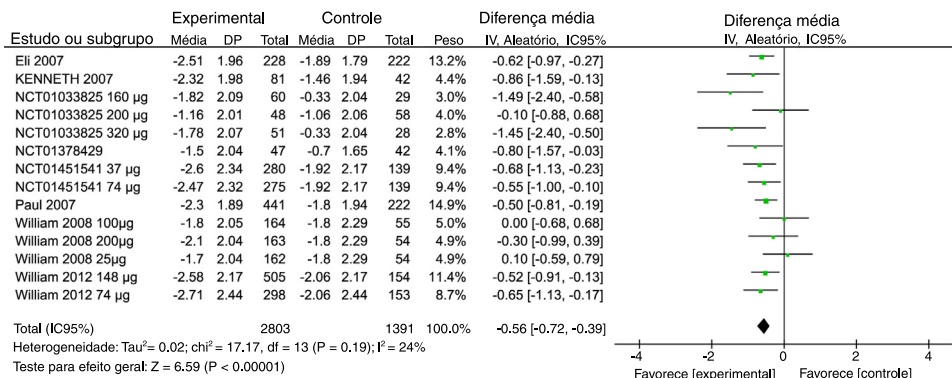


Figura 3 Gráficos forest plot de rTNSS de pacientes tratados com ciclesonida.

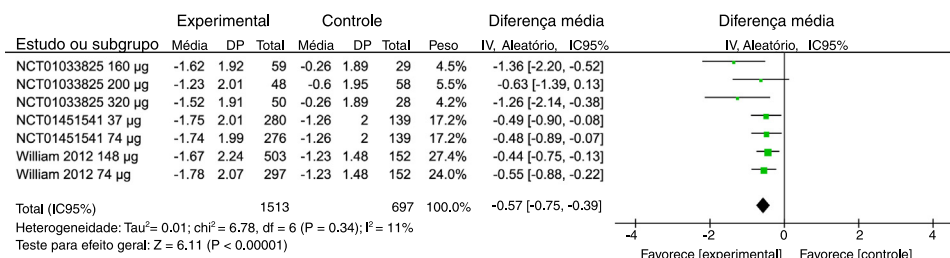


Figura 4 Gráficos forest plot de rTNSS de pacientes tratados com ciclesonida.

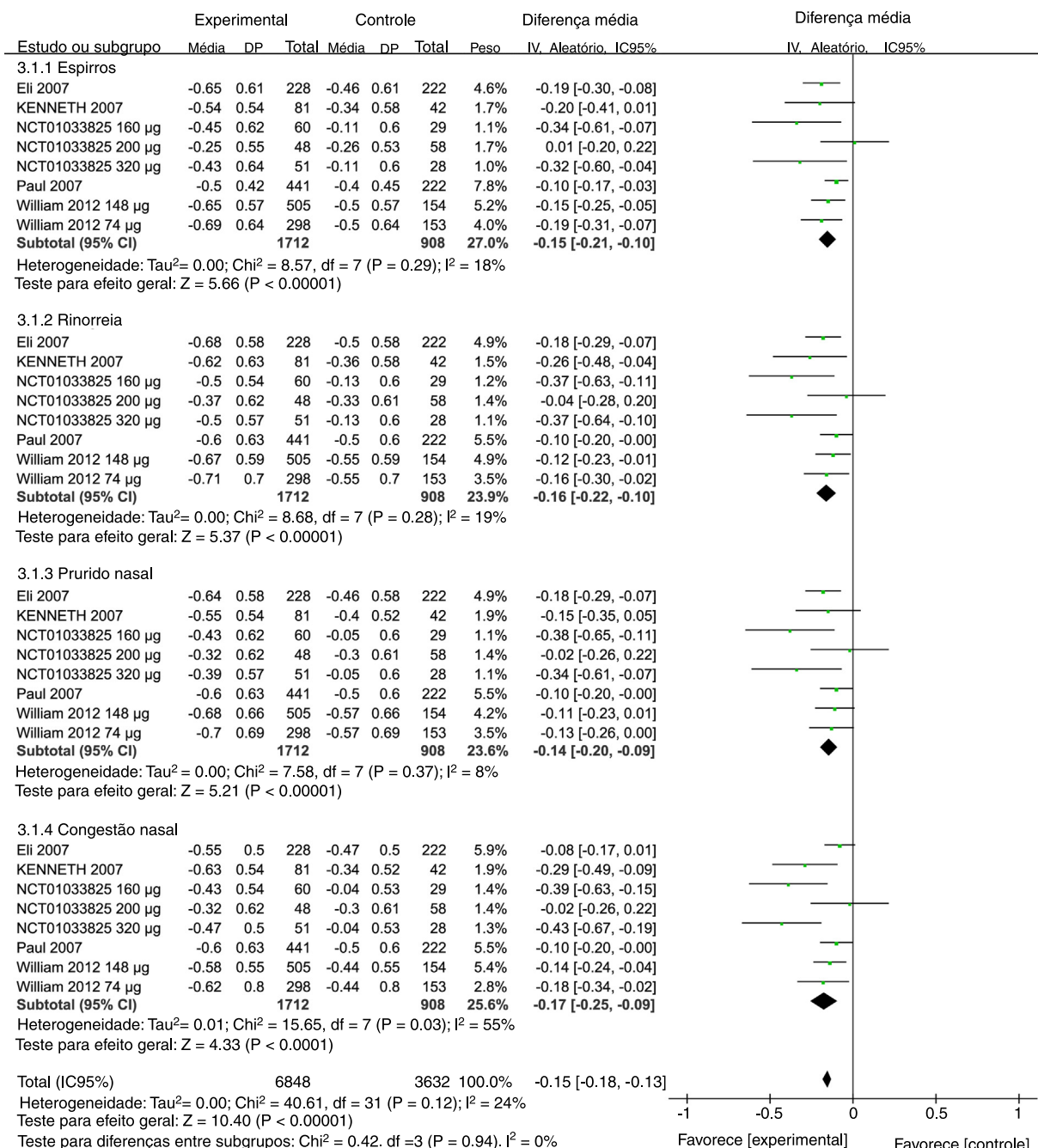


Figura 5 Gráficos forest plot de rNSS de pacientes tratados com ciclesonida.

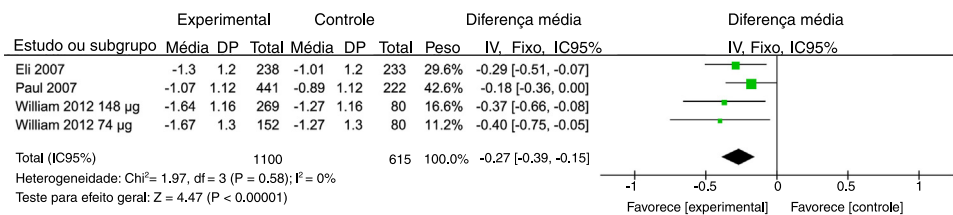


Figura 6 Gráficos forest plot de RQLQs de pacientes tratados com ciclesonida.

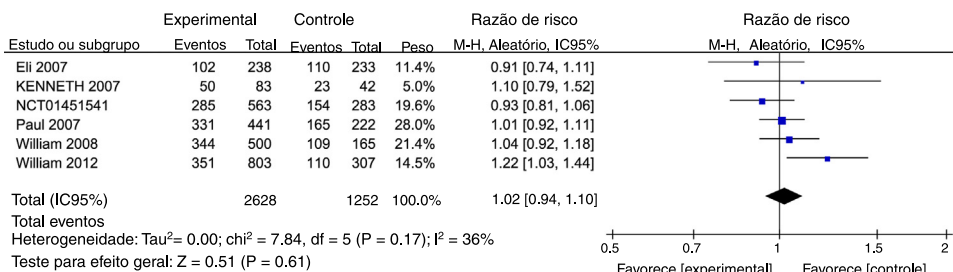


Figura 7 Gráficos forest plot de EAET em pacientes tratados com ciclesonida.

incluem desconforto e sangramento nasal.²² No estudo de William,¹⁵ epistaxe e infecção do trato respiratório superior foram os eventos adversos mais comumente relatados. Isso pode ser consequência da biodisponibilidade oral insignificante (1%), alta ligação proteica (99%) da ciclesonida e do metabólito ativo, com impacto insignificante no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.²³⁻²⁵

Houve várias limitações em nossa metanálise. Primeiro, existiam várias áreas com notável variabilidade em nossos dados. A duração da intervenção variou entre duas e 52 semanas e a gravidade inicial da doença mostrou algumas diferenças. Segundo, há a possibilidade de vies de seleção do estudo. Terceiro, quatro dos oito estudos¹⁵ (NCT01451541, NCT01033825, NCT01378429) foram patrocinados pela indústria farmacêutica. Fizemos uma análise de subgrupo que excluiu esses dados e o resultado não apresentou alteração.

Em conclusão, a ciclesonida pode melhorar a rinite alérgica perene sem aumentar os eventos adversos. A ciclesonida pode ser uma outra escolha valiosa para pacientes com rinite alérgica perene no futuro.

Aprovação ética

Este artigo não contém estudos com participantes humanos ou animais feitos por alguma dos autores.

Consentimento informado

O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378:2112-22.
- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125 Suppl. 2:S103-15.
- Benninger MS, Benninger RM. The impact of allergic rhinitis on sexual activity, sleep, and fatigue. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:358-65.
- Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, Stang PE, Campbell UB, Yeh WS, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:244-54.
- Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 Suppl. 1:S2-8.
- Kakli HA, Riley TD. Allergic rhinitis. *Prim Care*. 2016;43:465-75.
- Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122 Suppl. 2:S1-84.
- Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Phys*. 2010;81:1440-6.
- Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:1624-9.
- Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:479-84.
- Meltzer EO, Bensch GW, Storms WW. New intranasal formulations for the treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35 Suppl. 1.
- Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S. editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0.2011.

13. Meltzer EO, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA, Murcia C, Berger W, et al. Efficacy and safety of ciclesonide, 200 microg once daily, for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:175–81.
14. Chervinsky P, Kunjibettu S, Miller DL, Prenner BM, Raphael G, Hall N, et al. Long-term safety and efficacy of intranasal ciclesonide in adult and adolescent patients with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:69–76.
15. Berger WE, Mohar DE, LaForce C, Raphael G, Desai SY, Huang H, et al. A 26 week tolerability study of ciclesonide nasal aerosol in patients with perennial allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:302–7.
16. Kim K, Weiswasser M, Nave R, Ratner P, Nayak A, Herron J, et al. Safety of once-daily ciclesonide nasal spray in children 2 to 5 years of age with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2007;20:229–42.
17. Berger WE, Nayak A, Lanier BQ, Kaiser HB, Laforce C, Darken P, et al. Efficacy and safety of once-daily ciclesonide nasal spray in children with allergic rhinitis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 2008;21:73–82.
18. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:1139–51.
19. Jacobs RL. Ciclesonide for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Exp Rev Clin Immunol.* 2011;7:735–41.
20. Passalacqua G, Ciprandi G. Novel therapeutic interventions for allergic rhinitis. *Exp Opin Invest Drugs.* 2006;15:1615–25.
21. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 1991;21:77–83.
22. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2003;26:863–93.
23. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, Guo Z, Schemm C, Huang Y, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. *Am J Ther.* 2005;12:201–9.
24. Rohatagi S, Krishnaswami S, Pfister M, Sahasranaman S. Model-based covariate pharmacokinetic analysis and lack of cortisol suppression by the new inhaled corticosteroid ciclesonide using a novel cortisol release model. *Am J Ther.* 2005;12:385–97.
25. Dietzel K, Engelstätter R, Keller A. Ciclesonide: an on-site-activated steroid. *Karger;* 2004. p. 31.