

PROPIONATUL DE FLUTICAZONĂ (FLIXOTIDE) ÎN COMPARAȚIE CU ALȚI CORTICOSTEROIZI INHALATORI

Malcolm Johnson*

REZUMAT

Propionatul de fluticazonă (FP) este un glucocorticoid trifluorinat, care are la bază nucleul androstanic. S-au selectat pentru studii dintre relațiile structură-acțiune (topic antiinflamator, vasoconstrictor cutanat și suprimarea axului hipotalamo-hipofizo-adrenergic) caracteristice unei serii de 17- β -carbotoiați. FP este de 3 ori, 300 de ori și 1000 de ori mai lipofil decât BDP, BUD și respectiv TAA.

FP are o afinitate absolută (K_D) pentru receptorii glucocorticoizi de 0,5 nmol/l și o afinitate relativă pentru receptori de 1,5 ori mai mare decât 17-BMP și mometazon furoat, de 3 ori mai mare decât BUD și de 20 de ori mai mare decât FLU și TAA. Rata de asociere a FP cu receptorii este mai mare și rata de disociere mai scăzută decât pentru alți CS. Timpul de înjumătățire $T_{1/2}$ rezultat pentru complexul FP steroid activ-receptor este peste 10 ore, comparativ cu 5, 7,5 și 4 ore pentru BUD, 17-BMP și respectiv TAA. FP are o foarte mare selectivitate pentru receptorii glucocorticoizi cu activitate minimă sau nulă asupra altor receptori steroizi. FP este mai puternic decât BDP, BUD, TAA, mometazon furoat ca inhibitor al migrării celulelor T umane, cât și proliferării lor, inhibând citokina celulelor T CD4+ ca și eliberarea histaminei bazofile, atenuând adeziunea moleculară, stimulând apoptoza celulelor inducând eliberarea antiproteazei celulare. La pacienții astmatici FP scade numărul de celule T CD 3+, CD8+ și CD25+, celule mastocitare și eosinofile în biopsiile bronșice în plus față de supresia celulelor CD 1 a-dendritice și IgE+, cât și HLA-DR. FP are, astfel, un profil farmacologic bun pentru un steroid topic cu potența glucocorticoidă intrinsecă crescută și acțiune puternic antiinflamatorie. (J. Allergy Clin. Immunol. 1998; 101: S434 - 9)

Cuvinte cheie: Fluticazona propionat, CSI, relații structura - acțiune, astm.

Abrevieri folosite:

GR	receptor glucocorticoid
CS	corticosteroid
FP	fluticazona propionat
BDP	beclometazona dipropionat
17-BMP	beclometazon-17-monopropionat
TAA	triamcinolon acetonic
FLU	flunisolid
BUD	budesonid

Pentru a-și exercita acțiunea antiinflamatoare, o molecula de corticosteroid trebuie să penetreze membrana celulară și să demonstreze afinitate pentru situsul de legare steroidic de pe receptorul glucocorticoid (GR). Are loc dimerizarea complexului activ steroid-receptor și acesta poate, astfel,

ABSTRACT

The fluticasone propionate (Flixotide) vs other inhalatory corticosteroids

Fluticasone propionate (FP) is a trifluorinated glucocorticoid based on the androstane nucleus. It was selected for development form structure-activity relationships (topical anti-inflammatory, cutaneous vasoconstriction, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression) of a series of 17 β carbocorticoids. FP is a 3-, 300- and 1000-fold more lipophilic than beclomethasone dipropionate, budesonide, and triamcinolone acetonide, respectively. FP has an absolute affinity (K_D) for the glucocorticoid receptor of 0,5 nmol/L and a relative receptor affinity 1,5-fold higher than beclomethasone-17-monopropionate (17-BMP) and mometasone furoate, 3-fold higher than budesonide, and 20-fold higher than flunisolide and triamcinolone acetonide. The rate of association of FP with the receptor is faster and the rate of dissociation slower than other corticosteroids. The resulting half-life of the FP active steroid-receptor complex is > 10 hours, compared with approximately 5, 7.5, and 4 hours for budesonide, 17-BMP and triamcinolone acetonide, respectively. FP has high selectivity for the glucocorticoid receptor, with little or no activity at other steroid receptors. FP is more potent than beclomethasone dipropionate, budesonide, triamcinolone acetonide, and mometasone furoate in inhibiting human T-cell migration and proliferation, inhibiting CD4+ T-cell cytokine and basophil histamine release, attenuating adhesion molecule expression, stimulating inflammatory cell apoptosis, and inducing cellular antiprotease release. In asthma patients, FP decreases the number of CD3+, CD4+, CD8+ and CD25+ T cells, mast cells, and eosinophils in bronchial biopsies, in addition to suppressing CD1a-dendritic and IgE+ cells and HLA-DR. FP, therefore, has a good pharmacologic profile for a topical steroid with increased intrinsic glucocorticoid potency and potent anti-inflammatory activity. (J. Allergy Clin. Immunol. 1988; 101: S434 - 9).

Key words: Fluticasone propionate, inhaled corticosteroids, structure-activity relationships, asthma.

penetra nucleul legat de elementele sensibile la glucocorticoizi pe gena-tintă. Influențează transcripția genetică și fie inhibă mecanismul proinflamator fie potențează mecanismul endogen antiinflamator.

Alternativ, o interacțiune directă a complexului GR

*Malcolm Johnson, PhD - Din International Medical Affairs, Respiratory, GlaxoWellcome Research and Development, Middlesex, United Kingdom

(receptor glucocorticoid) cu factorii transcripției poate fi, de asemenea, un determinant important, al acțiunii steroidice și un mecanism-cheie prin care glucocorticoizii își exercită acțiunea antiinflamatoare.

Dezvoltarea timpurie a CS, bazată pe structura cortizonului, s-a focalizat pe creșterea potenței topice și ameliorarea selectivității glucocorticoide. Primele studii privind relația structură - acțiune au avut ca scop găsirea de compuși cu acțiune antiinflamatoare crescută. Aceasta s-a realizat fie prin inserarea unei legături duble adiționale în poziția 1 - 2 a nucleului steroidic, prin introducerea substituenților 6 α -fluoro-6 α -metil, sau printr-o combinație a acestor modificări (fig. 1). Cu toate că acțiunea antiinflamatoare a fost potențată, activitatea mineralocorticoidă a fost crescută și mai mult. Acest efect a fost contracarat de substituiri ulterioare cu α -hidroxil, α -metil sau β -metil în poziția 16, de exemplu la dexametazonă.

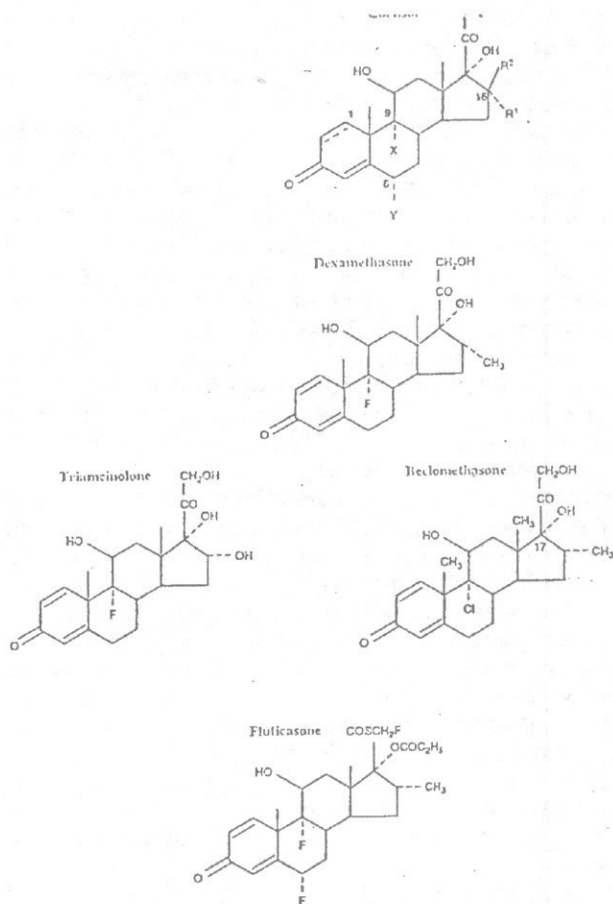


Fig. 1. Modificări structurale ale cortizonului: dexamethasone, triamcinolone, acetone, beclomethasone dipropionate și fluticasone propionate

O descoperire nouă a constat în aceea că esterificarea grupării hidroxil din poziția 16 α , 17 α sau 21 α a fost de preferat, ducând la compuși ca: beclometazon 17-valerat, triamcinolon 16, 17-diacetonid și beclometazon 17, 21-dipropionat. Acești compuși s-au dovedit a avea o valoare deosebită în tratamentul componentei inflamatorii din astmul bronșic și rinită și au manifestat efecte sistemice minime la administrarea topică.

Totuși, preocuparea specialiștilor privind tratamentul de lungă durată, care ar putea conduce la o gamă largă de efecte nedorite la nivel sistemic, cum ar fi: supresia adrenergică, fracturi, osteoporoză, inhibarea creșterii la copii, a condus la necesitatea găsirii unor steroizi cu indice terapeutic crescut.

Dezvoltarea propionatului de fluticasona

Dezvoltarea FP a reprezentat o încercare de a se produce un corticosteorid puternic, care să manifeste o selectivitate îmbunătățită pentru căile aeriene, comparativ cu compușii anteriori. Lipofilia a fost identificată ca o proprietate fizico-chimică pentru un aport crescut și retenția în țesutul pulmonar ceea ce a condus la o mai bună distribuție plămân-sistemică și o mai mare afinitate pentru GR. Nucleul androstanic, care este foarte lipofil, a fost astfel ales ca bază a programului chimic. Activitatea topică a fost apreciată prin inhibarea inflamației induse de uleiul crotonic pe urechea de șoarece și activitatea inhibitoare asupra axului hipotalamo-hipofizo-adrenergic (HPA) a fost apreciată prin măsurarea reducerii CS circulanți, ca răspuns la stressul produs de eter. S-a folosit, astfel, experimentul vasoconstricției sau albirii pielii pentru a confirma activitatea la specia umană și pentru a clasifica compușii în ordinea potenței antiinflamatoare.

Androstan-17 β -carboxilații, cărora le lipsesc cele două lanturi hidrocarbonate laterale, caracteristice CS antiinflamatori în poziția 17, au prezentat un interes special.

Acidul 17 α -hidroxil-17 β -carboxilic nu a manifestat activitate în experimentul vasoconstricției, fiind necesară esterificarea pentru acțiunea topică. Hidroliza enzimatică a oricărei funcții ester, care se poate produce in vivo, va conduce astfel la metaboliți inactivi. Seria 17 β -carboxilaților a fost ulterior înlocuită cu 17 β -carboxilații corespunzători. Analogii fluorometilați erau, în general, mai activi decât compușii clorometil corespunzători, fiind preferată gruparea 17-propionat grupărilor acetat sau butiric; în plus, prezența unei grupări α -CH₃, în poziția 16, a redus acțiunea supresoare pe axul HPA (tabelul I). Cel mai activ compus în testele antiinflamator și vasoconstrictor a fost 6 α , 9 α -difluoro, 17 α -propionil, 17 β -carboxilat (fluticasona propionat) care s-a dovedit de aproape 2 ori și 10 ori mai puternic decât BDP și respectiv fluocinolon acetonid (tabelul II). Acțiunea sa scăzută de inhibare a axului HPA derivă din faptul că FP suferă o metabolizare completă încă de la primul pasaj hepatic, până la metabolitul inactiv acid 17 β -carboxilic. cristalografia cu raze X a demonstrat că gruparea carbonil a substituentului în poziția 17 β se află situată mai degrabă sub planul inelului decât deasupra lui, ceea ce s-a observat și în cazul altor CS. Această formă neobișnuită, în care esterul carboxilat are o accesibilitate crescută poate explica de ce FP suferă hidroliza enzimatică rapid. FP are, astfel, un indice terapeutic calculat (Potența antiinflamatoare/potența inhibitoare HPA) de 91, comparativ cu 0,4 și 1,0 pentru BDP și respectiv fluocinolon acetonid.

FP este de 3 ori și respectiv 300 de ori mai lipofil decât BDP și BUD și de mai mult de 1000 de ori decât FSU sau TAA. Acest grad de lipofilie îi conferă FP o depunere crescută în țesutul pulmonar și o eliberare încetinită din compartimentul pulmonar lipidic. In vitro, folosind fragmente de țesut uman pulmonar și nazal, cantitatea preluată și reținută de CS este, în ordine descrescătoare: FP > BDP > 17-BMP > BUD > FSU > hidrocortizon. La pacienții astmatici,

după inhalarea unei doze de 1 mg, FP manifestă o rată de distribuție plămâni-sistemică de 70-100 comparativ cu 7-10, obținută pentru budesonid.

Farmacologia receptorilor

FP are o afinitate crescută pentru GR din țesutul pulmonar uman (0,5 nmol/l) ceea ce înseamnă 1,5 ori mai mult decât 17-BMP și mometazonul furoat, de 3 ori mai mult decât BUD și de 10 ori mai mult decât TAA și FSU (tabelul II). Spre deosebire de BUD, care este un amestec racemic de enantiomeri 22 D și 22L, FP nu prezintă un centru chiral și astfel, afinitatea măsurată reprezintă afinitatea moleculei și nu contribuția enantiomerilor individuali. În contrast cu 17-BMP, metabolitul BDP care are o afinitate de legare de receptori relativă (RBA) de 5 ori mai mare decât molecula-mamă, budesonidul, cu o RBA, de 7,8 suferă o reducere marcată a activității atunci când este metabolizat fie la 6-hidroxi-budesonid (RBA = 0,06) sau la 16 α -hidroxiprednisolon (RBA = 0,03). Metabolitul acid 17 β -carboxilic al FP are o activitate neglijabilă asupra GR, cu o RBA mai mică de 0,01. Rata de asociere a steroidului cu GR citosolici este cea mai rapidă pentru FP, urmată de budesonid, TAA și metilprednisolon (fig. 2). În contrast, rata disocierii FP de complexul format cu receptorul este mai mică decât în cazul BUD, TAA, dexametazonului și metilprednisolonului (fig. 2). Aceste deosebiri în cinetica GR pentru FP au ca rezultat diferențe în stabilitatea complexului steroid-receptor, care mediază activitatea biologică și terapeutică a glucocorticoizilor. $T_{1/2}$ al complexului steroid-receptor pentru FP este mai mare de 10 ore, comparativ cu 3,5; 4,0; 5,0 și 7,5 ore pentru FLU, TAA, BUD și respectiv 17-BMP. FP este înalt selectiv pentru GR, cu mai puțin de 0,001 din potența relativă asupra receptorilor umani androgeni, estrogeni și mineralocorticoizi. Raportul selectivității FP asupra GR-receptori progestageni este de 1430 față de 267 și 237 pentru 17-BMP și respectiv BUD.

Acțiunea antiinflamatoare

Profilul receptorului steroidic pentru FP îi conferă o activitate antiinflamatoare topică maximă. Complexul activ FP-GR se leagă de GRE (elementul glucocorticoid sensibil) pe gena-țintă (EC_{50} = 3 nmol/l) sau interacționează direct proteina activatoare 1 și/sau factorul nuclear kB, factori de transcripție (EC_{50} = 0,01-0,1 nmol/l) la doze semnificativ mai mici decât dexametazon sau budesonid. Acestea are o corelație bună cu potență FP în a inhiba sinteza citokinelor GRE-dependente (IL-6, IL-8) (IC_{50} = 5-10 nmol/l) și a citokinelor GRE-nedependente cum ar fi factorul necrozant al tumorilor - α (TNF α) și factorul stimulant al coloniilor granulocite-macoface (IC_{50} = 0,01-0,1 nmol/l). Există o bună corelație și între afinitatea relativă a acestor CS pentru GR și potența lor relativă într-un număr de sisteme celulare inflamatorii intacte (tabelul III). De exemplu, FP este mai puternică decât dexametazona, BDP și BUD în inhibarea migrării celulelor T umane, cu IC_{50} = 0,3; 5,9; 2,0 și 0,8 nmol/l.

În mod similar, secreția de CD3/CD 28 indusă IL-5 și IL-4 din celulele T CD4+ este inhibată de corticosteroizi într-o ordine descrescătoare de potențe: FP > mometazon furoat > BUD > BDP > TAA. FP inhibă eliberarea de histamină stimulată anti IgE din bazofilele umane, cu o valoare IC_{50} de 0,03 nmol/l, comparativ cu 0,3; 0,6; 1 și 20 nmol/l pentru mometazon, BUD, BDP și respectiv TAA. CS-ii, în prezența IL-5 induc apoptoza dependent de concentrație a eozinofilelor,

cu FP (EC_{50} = 1,7 nmol/l) fiind de 5 ori mai puternică decât BUD și aproximativ de 10 ori mai puternică decât TAA și FLU.

FP este foarte potentă și în inhibarea aderării moleculare induse citokinic. La 1 nmol/l FP inhibă E-selectina stimulată de TNF α în celulele endoteliale umane, în timp ce, în cazul budesonidului, este necesară o concentrație de 8 ori mai mare pentru același efect. La o concentrație de 100 de nmol/l este mai mult mai eficientă decât BUD sau TAA în inhibarea aderării moleculare intracelulare în celulele epiteliale ale tractului respirator.

În sfârșit, Abbinante-Nissen și colaboratorii au demonstrat că acești CS induc sinteza antiproteazei, inhibitorul proteazei leucocitare (SLPI) în celulele tractului respirator uman. FP este cel mai puternic CS care induce SLPI cu EC_{50} de 0,1 nmol/l, comparativ cu 1,5 și 2 nmol/l pentru TAA, metilprednisolon și respectiv dexametazon. Ordinea afinității CS-lor și GR și potența lor antiinflamatoare in vivo sunt asimilare. În testul McKenzie, unde răspunsul vasoconstrictor cutanat și cel de albire a pielii este folosit pentru a clasifica potența antiinflamatoare a corticosteroizilor topici, FP este de 1,5 ori, 2,5 ori și 3 ori mai potent decât 17-BMP, mometazon furoat și respectiv BUD și de 10 ori mai potent decât TAA și FLU (tabelul II). Aceasta este de acord cu Dalbery și colaboratorii, care au raportat deja ca RBA poate prevedea potența relativă în inhibarea edemelor.

Studii clinice

La pacienții cu astm, tratamentul cu FP (1 mg de două ori pe zi timp de două luni) a redus semnificativ numărul de celule mastocitare (cu 80,2%) eozinofile (cu 93,6%) și celule T (CD3, CD4, CD8, CD25; reducerea de biopsie bronșică. În mod similar, prezența celulelor dendritice (CD1a), IgE+ și HLA-DR+ în lamina propria a scăzut după administrarea de 1 mg de FP zilnic, 3 luni, sugerând atenuarea recunoașterii antigenice, procesarea și prezentarea. În sfârșit, administrarea FP (500 μ g de 2 ori pe zi, 8 săptămâni, avut ca zultat o scădere marcată a nivelurilor de lavaj bronhoalveolar al metaloprotezelor și o creștere a concentrației inhibitorului tisular endogen al metaloproteazelor (TIMPS), ambii fiind implicați în depunerea matricei proteice și îngroșarea membranei fundamentale. FP are, totuși, o bună activitate asupra componenței inflamatorii cronice din astmul bronșic și poate diminua gradul de remodelare a căilor aeriene.

Dezvoltarea FP a avut ca rezultat o molecula de cortizosteroid cu o potență glucocorticoidă intrinsecă crescută și acțiune antiinflamatoare mare, alături de selectivitatea deosebită pentru căile aeriene. FP este de o importanță clinică deosebită în tratarea astmului și rinitei.

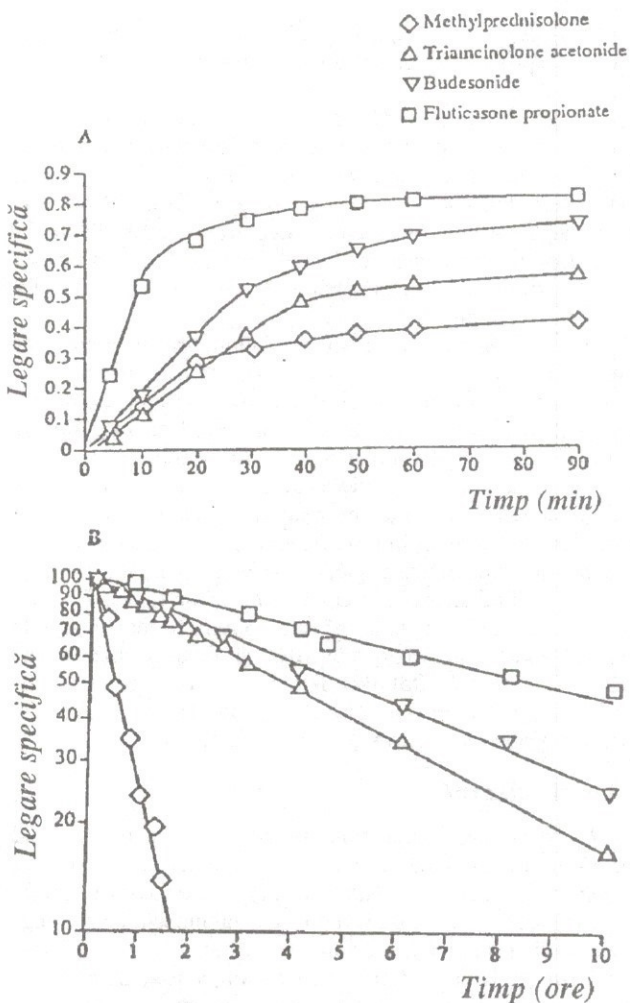


Fig. 2 - Kinetica asocierii (A) și a disocierii (B) a metil-prednisolone, triamcinolone acetone, budesonide și fluticasone propionate cu receptorul glucocorticoid în țesutul pulmonar uman (10, 14)

Tabel I

Criteria de selectivitate pe căile aeriene a corticosterizilor

Farmacodinamice

- Afinitate mare față de receptorul glucocorticoid
- Kinetică optimă a receptorilor glucocorticoid
- Potență intrinsecă înaltă/activitate topică antiinflamatoare înaltă
- Specificitate mare față de receptorul glucocorticoid

Farmacocinetice

- Biodisponibilitate orală redusă
- Creșterea retenției în țesutul pulmonar
- Clearance sistemic rapid
- Metabolizare extrapulmonară în metaboliți inactivi
- Rație de distribuție înaltă plămân/sistemic.

Tabel II Structură - activitate a halomethyl - androstane 17β-carbothioate analogi

Z	Y	X	R	16	Activitate antiinflama-toare topică*	HPA suppression	Vasocon-strucție cutanată
F	H	Cl	C ₂ H ₅	H	20	100	916
F	H	F	C ₂ H ₅	H	63	149	1984
F	F	Cl	C ₂ H ₅	αCH ₃	56	0.04	124
F	F	F	C ₂ H ₅	αCH ₃	113	1	945
F	F	F	CH ₃	αCH ₃	76	2.9	392
F	F	F	C ₃ H ₇	αCH ₃	55	0.7	299
F	F	F	C ₂ H ₅	βCH ₃	197	>100	1048

Tabel III Comparație privind afinitatea receptorilor glucocorticoizi în plămânu uman și potența în testele de vasoconstricție cutanată

Corticosteroid	Afinitatea relativă receptorilor glucocorticoizi	Activitatea vasoconstrictoare relativă
Fluocinolone acetonide	1.0	1.0
Beclomethasone-17-monopropionate	3.3	2.0
Triamcinolone acetonide	0.5	0.4
Flunisolide	0.45	0.5
Mometasone furoate	3.3	3.0
Budesonide	2.5	1.5
Fluticasone propionate	5.0	5.0
Activitatea relativă față de fluocinolone acetonide ca standard (1)		

Tabel IV Intribuția determinată de corticoizi ai celulelor inflamatorii

Corticosteroid	IC ₅₀ (nmol/L)			
	T-cell IL-5 eliberare	T-cell proliferare	Basophil histamine eliberare	Eosinophil apoptosis
Beclomethasone dispropionate	7.7	10.0	1.0	138.7
Triamcinolone acetonide	9.8	1.0	20.0	23.8
Budesonide	1.7	0.2	0.6	8.5
Mometasone furoate	0.3	...	0.3	...
Fluticasone propionate	0.2	0.05	0.03	1.7

BIBLIOGRAFIE

1. Barnes P.J., Adeock I.M.: Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanism, *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-41
2. Philipps G.H.: Locally active corticosteroids: structure activity relationships. In: Wilson L., Markes R., editor, *Mechanisms of topical corticosteroid activity*. London: Churchill Livingstone; 1976, p. 1 - 18
3. Philipps G.H., Bailey E.J., Bain B.M., Borella R.A., Buckton J.B., Clark J.C. et al.: Synthesis and structure activity relationships in a series of anti-inflammatory corticosteroid analogues, halomethyl androstane 17 β -carbothiats and 17 β -carboselenoate, *J. Med. Chem.* 1994; 37: 3717 - 29
4. Tonelli G., Thibault L., Ringler I.: A bio-assay for the concomitant assessment of the antiphlogistic and thymolytic activities of topically applied corticoids. *Endocrinology* 1965; 77: 625 - 34
5. Zenker N., Bernstein D.E.: The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma. *J. Biol. Chem.* 1958; 231: 695 - 701
6. McKenzie A.W.: Percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 1962; 86: 611 - 4.
7. Weeks C.M., Duax W.L., Wolf M.E.: A comparison of the molecular structures of six corticosteroids, *J. Am. Chem. Soc.* 1973; 95: 2865 - 8
8. Philipps G.H.: Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir. Med.* 1990; 84(suppl): 19 - 23.
9. Johnson M.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 169 - 76
10. Hogger P., Rawert L., Rothdewald P.: Dissolution tissue binding and kinetics of receptor binding of inhaled glucocorticoids. *Eur Respir J.* 1993; 6: 584s.
11. Hogger P., Bonsmann U., Rohdewald P.: Efflux of glucocorticoids from human lung tissue to human plasma in vitro. *Eur Respir J.* 1994; 7: 382 s.
12. Hogger P., Esmailpour N., Rabe K., Heimann U., Nakashima N., Rhodewald P.: Distribution of inhaled fluticasone propionate between lung tissue and blood plasma in vivo. *Eur Respir J.* 1995; 8: 3035
13. Van den Bosch J.M.M., Westermann C.J.J., Aumann J., Edsbacker S., Tonneffon M., Selrous O.: Relationship between lung tissue and blood plasma concentrations of inhaled budesonide. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 455 - 9.
14. Hogger P., Rohdewald P.: Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor, *Steroids* 1994; 59: 597 - 602
15. Harding S.M.: The human pharmacology of fluticasone propionate, *Respir. Med.* 1990; 84 (suppl) 25 - 9
16. Adcock I.M., Barnes P.J.: Ligand-induced differentiation of glucocorticoid receptor transrepression and transactivation. In: *Acute and chronic inflammation in the respiratory tract, International Respiratory Forum*. Reading UK: Colwood Publications; 1996, p. 25
17. Cruikshank W., Masterson J., Center D.: Effects of fluticasone propionate on random and stimulated T cell migration. In: *Acute and chronic inflammation in the respiratory tract, International Respiratory Forum*. Reading UK: Colwood Publications 1996, p. 19
18. English A.F., Neate M.S., Quint D.J., Sareen M.: Biological activities of some corticosteroids used in asthma. *Am. J. Respir Crit. Care Med* 1994; 149: A 212

19. Umland S.P., Nahrebne M.S., Razac S., Billah M.M., Egan RW: Effect of mometasone furoate and other glucocorticoids on cytokine production from cultured peripheral blood CD4+T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 423
20. Bickel C.A., Stellato C., Schleimer R.P.: Comparison of the effect of inhaled glucocorticoids on human basophil histamine release and eosinophil viability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, 99: 1632
21. Kita H., Hagen JB., Gleich GJ: Fluticasone propionate is the most potent glucocorticoid in the induction of apoptosis of eosinophils. In: *Acute and chronic inflammation in the respiratory tract, International Respiratory Forum, Reading UK: Colwood Publications* 1996; p. 17
22. Johnson M.: Anti-inflammatory properties of fluticasone propionate. *Int. Arc Allergy Immunol* 1995; 107: 439 - 40
23. Adler K.B., Krunkosky T.A., Fischer B.M.: Effects of tumour necrosis factor-alpha on airway epithelial cells in vitro. In: *Acute and chronic inflammation in the respiratory tract, International Respiratory Forum. Reading UK: Colwood Publications* 1996 p. 18
24. Abbinante-Nissen J.M., Simpson L.G., Leikauf G.D.: Corticosteroids increase secretory leukocyte protease inhibitor transcript levels in airway epithelial cells, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149, AS69
25. Dahlberg E, Thalen A., Brattsand R., Gustafsson JA, Johansson U., Rompke K.: Correlation between chemical structure, receptor binding, and biological activity of somenovel, highly active, 16 α , 17 α -acetyl substituted glucocorticoids, *Mol. Pharmacol* 1983; 25: 70 - S
26. Booth H., Gardiner PV., Ward C., Walls A., Hendrick D.J., Walters EH.: Effect of fluticasone on airway inflammation as assessed by bronchoalveolar lavage (BAL). *Eur. Respir. J.* 1993 (suppl 17): 584S.
27. Muller GM., Overbeck SE, van Helden-Meeuwsen C.G., de Jong TAW, Mulder PG, Drexloge HA et al.: Glucocorticoid therapy is associated with modulation on dendritic cells in bronchial mucosa of atopic asthmatic subjects. In: *Acute and chronic inflammation in the respiratory tract, International Respiratory Forum. Reading UK: Colwood Publications* 1996, p. 16
28. Warner J.A., Shute JK, Howarth PH.: Effect of therapy on matrix metallo-proteinase (MMP) activity in the broncho-alveolar lavage (BAL) of patients with mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* in press.
29. Deredorf H., Hochhaus G., Mollermann H., Barth J., Krieg M., Jurn S. et al.: Receptor-based pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of corticosteroids, *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33: 115 - 23