

FARMACI INALATORI NELLA BPCO

ANALISI DELLE PROVE DI EFFICACIA DISPONIBILI

IMMAGINE NON DISPONIBILE

- ▶ La **broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)** è una patologia cronica e progressiva dell'adulto, che si sviluppa nel 4-10% della popolazione e che costituisce una importante causa di invalidità, ricovero e morte.
- ▶ Nei paesi industrializzati, il **fumo di sigaretta** è la causa più importante di BPCO (oltre l'80% dei casi, anche se solo un fumatore su 5 sviluppa la malattia): **smettere di fumare** costituisce un intervento fondamentale per rallentare l'evoluzione.
- ▶ **Nessuno dei farmaci usati** nella BPCO, ivi compresi gli steroidi inalatori, **arresta o rallenta** la progressiva perdita di funzione respiratoria che caratterizza l'evoluzione della malattia.
- ▶ La terapia si propone l'obiettivo di **alleviare i sintomi, migliorare la resistenza allo sforzo e ridurre le riacutizzazioni**.

In questo pacchetto informativo sono stati analizzati i principali studi sulle terapie inalatorie della BPCO, allo scopo di valutarne la trasferibilità e l'impatto clinico in base allo stadio di gravità della patologia e al rapporto rischio-beneficio.

GLI ARGOMENTI TRATTATI

PAGINA

● Glossario per favorire la lettura	2
● La classificazione della BPCO e i criteri di gravità	3
● Efficacia delle terapie inalatorie: quali indicatori sono usati negli studi?	4
● Asma vs BPCO: differenze fisiopatologiche e di impatto delle terapie	5
● Efficacia e sicurezza dei farmaci inalatori	
▶ Broncodilatatori (β_2 agonisti e anticolinergici)	5-7
▶ Corticosteroidi	8-9
▶ Associazioni precostituite (β_2 agonisti + corticosteroidi)	10-11
● Considerazioni conclusive e dati locali di prescrizione	12
● ALLEGATO: Efficacia dei metodi per l'interruzione del fumo	A-D

GLOSSARIO PER FAVORIRE LA LETTURA

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

- ▶ La BPCO è una entità nosologica caratterizzata da una limitazione del flusso aereo non completamente reversibile, usualmente progressiva e associata ad una abnorme risposta infiammatoria del polmone a particelle nocive e gas¹.
- ▶ La broncoostruzione può essere spiegata dai seguenti meccanismi:
 - ipertrofia delle ghiandole della mucosa bronchiale e ipersecrezione mucosa
 - distorsione e rimodellamento delle pareti bronchiali e perdita di elasticità tissutale per rottura del supporto elastico radiale peribronchiale
 - contrazione della muscolatura liscia bronchiale
- ▶ Questa patologia si manifesta solitamente in pazienti con più di 35 anni che sono o sono stati forti fumatori a lungo e presentano frequenti bronchiti^{1,2}

SPIROMETRIA

L'esame spirometrico (fig. 1) è fondamentale per la diagnosi e la stadiazione della BPCO, sulla base di 2 parametri:

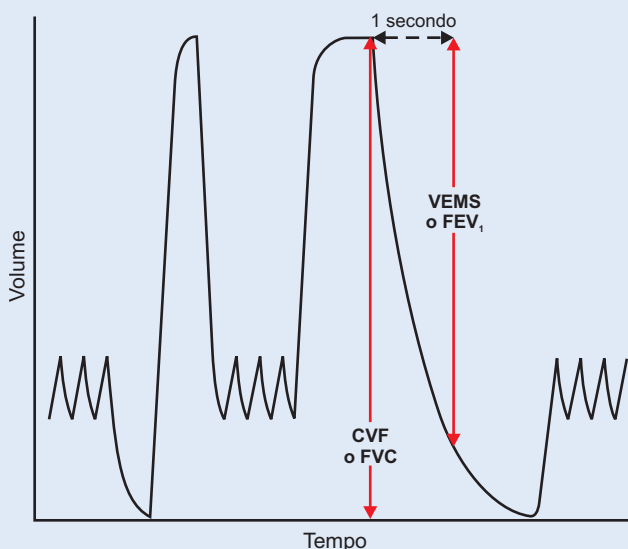
- ▶ **Capacità Vitale Forzata (CVF o FVC*)**: volume d'aria espirato dai polmoni passando da una inspirazione forzata a una espirazione forzata
- ▶ **Volume Espiratorio Massimo nel 1° secondo (VEMS o FEV₁*)**: volume di aria che viene emessa nel primo secondo di una manovra di espirazione forzata

Il rapporto **VEMS/CVF (FEV₁/FVC*)** è un importante indice per distinguere le alterazioni spirometriche ostruttive (se <70%) da quelle restrittive (se >70%).

La CVF (FVC) e il VEMS (FEV₁) variano in rapporto a sesso, età ed altezza sulla base dei quali vengono calcolati i valori teorici per ciascun individuo.

* acronimi inglesi comunemente usati

Figura 1. Esempio di curva spirometrica in soggetto sano



TEST DI REVERSIBILITÀ CON BRONCODILATATORE

È un test utilizzato negli studi clinici; il suo uso nella diagnostica corrente non è univoco:

- ▶ misura il cambiamento del VEMS (FEV₁) dopo 15-30 minuti dalla assunzione di 2 puffi di salbutamolo (pari a 400 mcg)
- ▶ consente di individuare la quota di broncospasmo reversibile. Un incremento del 12-15% del VEMS (FEV₁) basale o di almeno 200 mL in valore assoluto può essere indicativo di asma¹.

L'uso di broncodilatatori deve essere evitato prima dell'esame (per 4-6 ore per i broncodilatatori a breve durata d'azione e per almeno 12 ore per quelli a lunga durata)².

LA CURVA FLUSSO-VOLUME

- ▶ Lo spirometro digitale produce inoltre una **curva flusso-volume** (fig. 2) normalmente presente nei referti spirometrici
- ▶ Nei referti, a ogni curva flusso-volume è associata una tabella che riporta per ogni parametro il **valore misurato (Mis)**, il **valore teorico** previsto (**Pred**) per un soggetto della stessa età, sesso, peso e altezza e il **rapporto** tra i due (**Mis/Pred**)

Figura 2. Esempio di curva flusso-volume misurata in un paziente con BPCO grave

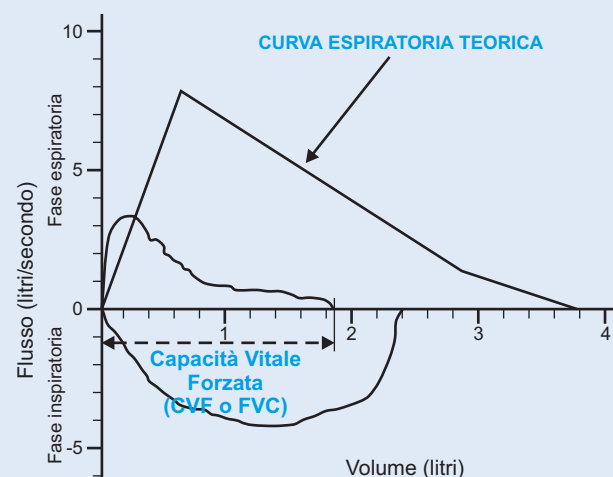


Tabella 1. Esempio di alcuni parametri riferiti a un paziente con BPCO grave

Parametro	Mis	Pred	Mis/Pred
CVF (FVC) (L)	1,87	3,86	48,5%
VEMS (FEV ₁) (L)	1,31	2,98	43,9%
FEV ₁ /FVC (%)	69,9	-	-

LA CLASSIFICAZIONE DELLA BPCO E I CRITERI DI GRAVITÀ

IMMAGINE NON
DISPONIBILE

- ▶ La terapia iniziale della BPCO viene stabilita, quando clinicamente necessario, sulla base della gravità della patologia.
- ▶ La valutazione di gravità si basa essenzialmente sul grado di ostruzione bronchiale (VEMS e VEMS/CVF%), ma tiene anche conto della gravità dei sintomi e della presenza o meno di complicanze, quali l'insufficienza respiratoria e lo scompenso cardiaco destro.
- ▶ La terapia cronica andrà modulata sulla base della risposta e delle preferenze del paziente.
- ▶ L'impatto clinico della malattia sul singolo paziente non dipende tanto dal grado di ostruzione bronchiale, cioè dall'entità della riduzione del VEMS, quanto dalla gravità dei sintomi (in particolare dispnea e ridotta capacità di esercizio) e dalle eventuali complicanze.

Recentemente (marzo 2004) l'ATS (American Thoracic Society) e la ERS (European Respiratory Society) hanno elaborato un documento comune, in corso di stampa, nel quale vengono condivisi gli Standard per la diagnosi e la terapia della BPCO; il documento ha adottato la stadiazione di gravità della linea guida GOLD.

Figura 3. Raccomandazioni terapeutiche della linea guida GOLD in funzione dello stadio di gravità della BPCO

Figura 3. Raccomandazioni terapeutiche della linea guida GOLD in funzione dello stadio di gravità della BPCO					TERAPIA
				Aggiungere ossigenoterapia a lungo termine. Considerare i trattamenti chirurgici	
				Aggiungere gli steroidi per via inalatoria in caso di ripetute riacutizzazioni (>2/anno)	
				Aggiungere un trattamento regolare con 1 o più broncodilatatori a lunga durata d'azione. Aggiungere la riabilitazione	
Iniziare con i broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno					
Nessuna terapia, evitare i fattori di rischio; eseguire la vaccinazione anti influenzale					
Sintomi cronici presenti. Esposizione a fattori di rischio	Con o senza sintomi	Con o senza sintomi	Sintomi ingrossanti	Sintomi ingrossanti, insufficienza respiratoria cronica e/o scompenso cardiaco destro	SINTOMI
Spirometria normale	VEMS				
	>80%	<80% >50%	<50% >30%	<30%	
VEMS/CVF <70%					
0: a rischio	I: lieve	II: moderata	III: grave	IV: molto grave	

Nelle pagine successive saranno analizzati i principali studi clinici utilizzati a supporto di queste raccomandazioni

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Institutes of Health, April 2001 (updated 2003), www.goldcopd.com
2. NICE Thorax 2004;59(Suppl 1):1-232

COME VIENE VALUTATA NEGLI STUDI CLINICI L'EFFICACIA DELLE TERAPIE DELLA BPCO



- Poiché la terapia medica non determina una regressione della malattia, i principali obiettivi terapeutici negli studi sono il miglioramento della sintomatologia e della performance fisica; questi eventi sono tuttavia difficili da valutare considerando la soggettività degli esiti e la difficoltà interpretativa di scale sintomatologiche e test funzionali non sempre validati e/o utilizzati.
- L'interpretazione dei risultati degli studi nella BPCO è quindi più complicata rispetto ad altre patologie croniche (es. ipertensione), nelle quali la terapia incide sulla storia naturale e l'obiettivo terapeutico è di evitare esiti clinici chiaramente definiti (es. infarto, ictus).
- Ospedalizzazioni e mortalità sono due indicatori clinicamente rilevanti, per i quali gli studi disponibili non hanno in genere dimostrato differenze tra i gruppi a confronto: la loro incidenza relativamente bassa richiederebbe l'esecuzione di studi di maggiori dimensioni e di più lunga durata rispetto a quelli sinora condotti.

GLI INDICATORI MAGGIORMENTE UTILIZZATI

Indicatore	Interpretazione quali/quantitativa	Interpretazione clinica
VEMS (FEV₁)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Può essere espresso in due modi: <ul style="list-style-type: none"> ● in mL (valore assoluto) ● come % relativa del valore medio teorico di riferimento. ➤ Può essere calcolato sia prima che dopo broncodilatazione (test di reversibilità)¹. Tale test permette di escludere pazienti possibilmente asmatici (con reversibilità >12-15%) e le variazioni circadiane del VEMS (normali fino a 200 mL). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ È l'indicatore più utilizzato ma non è del tutto chiara la sua correlazione con i sintomi e con lo stato di salute percepito². ➤ Non è chiaro quale significato clinico attribuire a variazioni relativamente piccole del valore assoluto (es. 10-100 mL) che possono tuttavia essere statisticamente significative³.
Numero di riacutizzazioni	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non tutti gli studi pubblicati utilizzano una chiara e uniforme definizione di riacutizzazione⁴. ➤ Circa il 50% delle riacutizzazioni non giunge all'osservazione del medico⁵. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non è certo il ruolo delle riacutizzazioni sul declino nella funzionalità polmonare: il 93% dei pazienti recupera infatti i livelli di funzionalità ventilatoria entro 3 mesi dalla riacutizzazione⁶.
SGRQ (stato di salute)⁷	<ul style="list-style-type: none"> ➤ L'SGRQ (S. George Respiratory Questionnaire) è un questionario validato per la autovalutazione dello stato di salute nelle pneumopatie croniche. ➤ Consta di 50 domande che esplorano sintomatologia, attività, impatto (sociale ed emotivo); il punteggio può variare da 0 a 100 (0 indica lo stato di completo benessere). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Non è chiaro il significato clinico di modeste variazioni di punteggio che possono tuttavia essere statisticamente significative². ➤ La soglia di percettibilità clinica è rappresentata da variazioni di almeno 4 punti⁸. Variazioni comprese tra 4 e 8 punti sono indicative di miglioramenti lievi.

Bibliografia

1. Pauwels RA et al. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
2. Jones PW. *Eur Respir J* 2002;19:398-404.
3. Sutherland ER et al. *Thorax*. 2003 Nov;58(11):937-41.
4. Bach PB et al. *Ann Intern Med* 2001;134:600-20
5. Jones PW et al. *Resp Med* 1991;85:25-31
6. Donaldson GC et al. *Eur Respir J* 2003;21(suppl. 41):46s-53s
7. Jones PW et al. *Eur Respir J* 2003;21(suppl. 41):13s-18s
8. Mahler DA. *CHEST* 2000;117:54s-57s

I BRONCODILATATORI INALATORI

PREMESSA: ASMA VS BPCO. DIFFERENZE FISIOPATOLOGICHE E DI IMPATTO DELLE TERAPIE

Nell'approccio clinico alla patologia respiratoria ostruttiva, è fondamentale una diagnosi differenziale fra le tre entità patologiche che la costituiscono e cioè la bronchite cronica, l'enfisema polmonare (raccolte nella definizione di BPCO) e l'asma. La maggiore (asma) o minore (BPCO) reversibilità della broncoostruzione condizionano un differente approccio terapeutico.

Infatti il miglioramento della funzione polmonare nei pazienti asmatici è ben dimostrato per i β_2 agonisti e per gli steroidi inalatori ed è di minore entità nella BPCO.

Nella tabella a fianco sono presentate le differenze fisiopatologiche tra le due condizioni cliniche che possono contribuire a spiegare le differenze di impatto delle terapie.

	Asma	BPCO
Tipo di infiammazione e meccanismi cellulari	Flogosi allergica (sensibile a steroidi)	Flogosi cronica ossidativa (poco sensibile a steroidi)
Modificazioni anatomiche	<ul style="list-style-type: none"> Flogosi bronchiale Secrezione di muco modesta e sporadica 	<ul style="list-style-type: none"> Deformazione bronchiale e distruzione polmonare Ipersecrezione di muco
Broncospasmo	Elevato e reversibile	Modesto e poco reversibile
Risposta a lungo termine ai farmaci inalatori vs placebo (variazioni del VEMS o FEV₁)		
β_2-agonisti a breve durata	+ 180 ÷ 250 mL	+ 140 mL
β_2-agonisti a lunga durata	+ 280 ÷ 370 mL	+ 60 ÷ 90 mL
Fluticasone 500-1.000 mcg/die	+ 430 ÷ 530 mL	+ 10 ÷ 40 mL
Budesonide 800 mcg/die	+ 4,7% di valore teorico	+ 0,8% di valore teorico
Cortisonico + β_2-agonista	+200 ÷ 275 mL	+ 130 mL
Anticolinergici a breve durata	uso sporadico	+ 136 mL
Anticolinergici a lunga durata	non indicati	+ 120 mL

La maggior parte dei pazienti con BPCO sottoposti a terapia broncodilatatrice ottiene piccoli miglioramenti del VEMS (FEV₁). Ciononostante si rileva un beneficio soggettivo, probabilmente legato alla riduzione dell'iperinsufflazione conseguente alla broncoostruzione¹.

IMMAGINE NON
DISPONIBILE

BRONCODILATATORI A BREVE DURATA D'AZIONE

- I broncodilatatori a breve durata d'azione sono efficaci nel migliorare la funzione ventilatoria e la sintomatologia; tale efficacia è ricollegabile alla quota reversibile di broncoostruzione presente nella BPCO.
- Le principali linee guida¹⁻⁴ raccomandano pertanto la terapia con broncodilatatori al bisogno, a partire dallo stadio I (lieve) della BPCO.
- Una revisione Cochrane⁵ evidenzia che pazienti con BPCO di grado moderato (VEMS compreso tra 60 e 70%), trattati continuativamente per 1-8 settimane con **broncodilatatori β_2 a breve durata**, hanno un valore di VEMS post-broncodilatatore superiore di 140 mL rispetto ai pazienti trattati con placebo.
- Per quanto riguarda gli anticolinergici, anche l'ipratropio (36-40 mcg x 4 = un puff x 4 al di) somministrato per 12 settimane ha dimostrato di migliorare il VEMS (FEV₁) rispetto al placebo di circa 140 mL⁶.

β_2 -AGONISTI A LUNGA DURATA D'AZIONE

- Gli studi disponibili non consentono di valutare l'efficacia dei β_2 agonisti a lunga durata d'azione nel sottogruppo di pazienti con BPCO moderata (VEMS compreso tra 50 e 80%).

- Una revisione sistematica Cochrane del 2001⁷ ha valutato l'efficacia di questi farmaci rispetto al placebo, analizzando 8 studi della durata massima di 4 mesi; gli autori concludono che i β_2 agonisti a lunga durata «producono piccoli miglioramenti del VEMS». Gli studi analizzati si riferiscono tuttavia quasi esclusivamente al salmeterolo e a pazienti con BPCO da moderata a grave.
- Studi più recenti che confrontano i β_2 agonisti a lunga durata in monoterapia rispetto alle associazioni con steroidi e al placebo mostrano una riduzione delle riacutizzazioni rispetto al placebo di 0,3 all'anno e un aumento del VEMS di circa 60 mL. Anche in questo caso gli studi sono stati condotti su pazienti con BPCO moderata-grave^{8,9} o molto grave¹⁰ (vedi pag. 11)
- Tre RCT¹¹⁻¹³ (da 276 a 780 pazienti inclusi) hanno **confrontato β_2 agonisti a lunga durata e ipratropio** in pazienti con BPCO da moderata a grave in terapia continuativa per 3-6 mesi; i risultati di questi studi non sono omogenei: è stato evidenziato un miglioramento di VEMS di 86 mL nei pazienti trattati con formoterolo rispetto a quelli trattati con ipratropio, mentre non sono state evidenziate differenze di VEMS a 3 mesi tra ipratropio e salmeterolo.

BIBLIOGRAFIA
NELLA PAGINA SEGUENTE →

β₂ AGONISTI NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

- L'impiego dei β₂ agonisti inalatori può causare reazioni avverse dose dipendenti e clinicamente **rilevanti**¹⁴. Diversamente dagli steroidi inalatori, la loro importanza risiede nella tossicità acuta, favorita da somministrazioni ripetute soprattutto con β₂ agonisti **a lunga durata d'azione**¹⁴.
- A questo proposito è opportuno ricordare che i pazienti affetti da BPCO (per età avanzata, fumo, cardiopatie preesistenti) posseggono un profilo di rischio superiore rispetto agli asmatici, che sono la popolazione maggiormente studiata².
- L'effetto avverso più frequente è l'insorgenza di episodi infiammatori delle vie aeree superiori (15-24% nei pazienti con BPCO trattati con β₂ agonisti rispetto al 9-12% nei pazienti trattati con placebo); la base patogenetica di questa osservazione non è nota. Pure frequente è la descrizione di tremori (7% nei soggetti trattati rispetto al 2% dei controlli) e nervosismo (7% nei trattati, 3% nei controlli)¹⁴⁻¹⁶.
- Tachicardia e aritmie (riportati dal 7-18% dei pazienti trattati e solo nel 3-11% dei controlli) possono essere all'origine di aggravamento di un compenso cardiaco labile. L'uso contemporaneo di digitalici e l'ipokaliemia (associata anche all'uso di β₂ agonisti) espone a effetti avversi cardiaci gravi¹⁴⁻¹⁶. In studi caso-controllo, l'uso di β₂ agonisti inalatori a breve durata d'azione non risulta correlato a un maggior rischio di arresto cardiaco¹⁷ o infarto del miocardio¹⁸.
- Per l'individualità nella risposta clinica ai β₂ agonisti e per la diversità del profilo di rischio dei pazienti risulta importante valutare il profilo rischio/beneficio caso per caso.



Bibliografia

1. NICE Thorax 2004;59(Suppl I):1-232
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Institutes of Health, April 2001 (updated 2003).
3. BTS guidelines for the management of COPD. Thorax 1997;52 Suppl 5:S1-S28
4. Standard for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Resp Crit Care Med 1995;152:S77-S121
5. Sestini P et al. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.
6. Kerstjens H, Postma D. in Clin Evid 2003; 10:1789-91
7. Appleton S, et al. The Cochrane Library, Issue 2, 2004.
8. Calverley PM et al. Lancet 2003;361:449-456.
9. Szafranski W et al. Eur Respir J 2003;21:74-81.
10. Calverley PM et al. Eur Respir J. 2003; 22(6):912-9.
11. Mahler DA, et al. Chest 1999;115:957-965
12. Rennard SI, et al. Am J Resp Crit Care Med 2001;163:1087-1092
13. Dahl R, et al. Am J Resp Crit Care Med 2001; 164:778-784.
14. Benigno P. et al Effetti indesiderati da farmaci. Ed. Medico Scientifica. Aggiorn nov 2003
15. Scheda tecnica FDA salmeterolo – Agosto 2003
16. Scheda tecnica FDA formoterolo – Giugno 2003
17. Lemaitre RN et al Am J Med 2002; 113: 711-716
18. Suissa S. et al Thorax 2003; 58: 43-46

IL TIOTROPIO NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

Il tiotropio è un anticolinergico con emivita di 23-24 ore. Tre studi clinici randomizzati sull'efficacia e la sicurezza del farmaco (ciascuno costituito dalla combinazione di 2 studi minori) sono stati utilizzati a fini registrativi:

- **due RCT** (uno contro placebo e uno contro ipratropio) della durata di un anno, per supportare l'indicazione «sollievo del broncospasmo»^{1,2};
- **un RCT** contro salmeterolo e placebo della durata di 6 mesi, per supportare l'indicazione «trattamento della dispnea associata a BPCO»³.

Di seguito sono presentate le caratteristiche dei 2 studi di maggiore durata (1 anno).

Trattamenti a confronto	Casaburi et al.		Vincken et al.	
	tiotropio 18 mcg	placebo	tiotropio 18 mcg	ipratropio 40 mcg x 4
Numero di pazienti	550	371	356	179
Età media	65 anni		64 anni	
VEMS o FEV ₁ (valore medio teorico)	39%	38%	42%	39%
Principali criteri di esclusione	<ul style="list-style-type: none"> ● FEV₁ >65% valore teorico medio ● terapia con β₂-agonisti a lunga durata e disodio cromoglicato negli ultimi 30 gg ● anamnesi di asma, rinite allergica, atopia, recenti infezioni alle alte vie respiratorie e uso di ossigeno 			
Durata	un anno			

METODOLOGIA

DEGLI STUDI REGISTRATIVI: UNA NOTA DELLA FDA⁴

- La Food & Drug Administration (FDA, ente registrativo americano) ha sottolineato come i confronti verso ipratropio e verso salmeterolo siano distorti a favore del tiotropio, poiché la misurazione del VEMS è stata effettuata al mattino con l'ultima dose dei farmaci assunta la sera precedente: in queste condizioni, è ancora presente l'azione broncodilatatrice del tiotropio – che ha una maggior durata di azione – ma non quella dell'ipratropio e del salmeterolo.
- La stessa FDA ha sottolineato che nello studio vs salmeterolo la valutazione della dispnea è viziata da problemi metodologici e dall'utilizzo di scale sulla dispnea la cui validità non è stata sufficientemente dimostrata.

EFFICACIA DEL TIOTROPIO

METODOLOGIA E RISULTATI DEGLI STUDI

ALTRE NOTE SULLA METODOLOGIA DEGLI STUDI

- Il tiotropio è stato utilizzato al dosaggio raccomandato mentre l'ipratropio a quello minimo.
- La presenza del placebo come gruppo di controllo riflette l'incertezza sui reali benefici dei trattamenti.
- Poiché la valutazione sulla sicurezza del farmaco è uno degli obiettivi degli studi, un maggior numero di pazienti è stato assegnato ai gruppi di trattamento con tiotropio; naturalmente, la valutazione sui benefici e sui rischi NON risente di questo sbilanciamento perché sono stati considerati i valori medi e le percentuali.
- Non esistono studi di confronto fra tiotropio e ossitropio (che presenta una maggiore durata di azione rispetto all'ipratropio).

POPOLAZIONE STUDIATA

- Mediamente, con **BPCO grave** (VEMS o FEV₁ medio di circa 40% del valore teorico), **con diagnosi di BPCO di lunga durata** (8-11 anni).
- **Forti fumatori o ex-fumatori**, con una media di circa 33 pacchetti/anno (ovvero un pacchetto al giorno per 33 anni) nello studio di Vincken et al² e addirittura di 62 pacchetti/anno nello studio di Casaburi et al¹.
- NON in trattamento con β_2 agonisti a lunga durata (criterio di esclusione), mentre oltre la metà era in trattamento con un anticolinergico; potrebbe trattarsi di pazienti selezionati, considerata la possibile diversa sensibilità individuale a broncodilatatori β_2 agonisti e anticolinergici.

BENEFICI E RISCHI DEL TIOTROPIO

- **VEMS (FEV₁ – indicatore principale in questi studi):** dopo un anno di terapia, persistenza di broncodilatazione dopo singola dose (**circa 160 mL vs placebo**). Non è tuttavia chiara la correlazione tra miglioramento del VEMS (FEV₁) e stato di salute e quale sia la rilevanza pratica di questa differenza.

- **Riacutizzazioni: riduzione di circa 0,2 episodi/anno per persona** (sia vs ipratropio sia vs placebo); in altre parole, occorre trattare un paziente con BPCO per 5 anni per evitare una riacutizzazione.

- **Riduzione delle riacutizzazioni che richiedono il ricovero: circa 4% all'anno vs ipratropio e placebo.**

- **Stato generale di salute: migliora di 3,3 punti vs ipratropio** (rispetto alla scala 0-100 del SGRQ). **Tale miglioramento non è però clinicamente percepibile⁵.**

- Le differenze rispetto all'ipratropio potrebbero essere **influenzate** dall'utilizzo di dosaggi relativamente bassi di questo farmaco

- La secchezza delle fauci è il principale effetto collaterale del tiotropio (12-16% vs 6% con ipratropio e 3% con placebo). Non ci sono differenze statisticamente significative negli esiti avversi gravi (che portano all'abbandono degli studi).

	Casaburi et al.		Vincken et al.	
	Tiotropio	Placebo	Tiotropio	Ipratropio
Variazione del VEMS (FEV ₁) pre-broncodilatatore dopo 13 sett. ^{4*}	+120 mL (+12%)	-20 mL (-2%)	non disponibile	non disponibile
Variazione del VEMS (FEV ₁) pre-broncodilatatore dopo un anno	+115 mL	-40 mL	+120 mL	-30 mL
confronto non valido (vedi box a pag. 6)				
N. medio di riacutizzazioni a persona (in un anno) [#]	0,76	0,95	0,73	0,96
Pazienti ricoverati per riacutizzazione (%)	5,5%	9,4%	7,3%	11,7%
Variazioni del punteggio SGRQ a 1 anno (scala da 0 a 100)	ND (solo graficamente)	ND (solo graficamente)	-3,7	-0,4
Eventi avversi con interruzione dello studio	9,6%	13,7%	10,1%	12,8%

In rosso i valori statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo. * indicatore principale nello studio di Casaburi et al. # una riacutizzazione è stata definita come un insieme di eventi respiratori (es. tosse, rantoli, dispnea o produzione di espettorato) che durano per più di 3 giorni e che generalmente richiedono una terapia con antibiotici o steroidi orali. ND = non dichiarato

Effetti collaterali (scheda tecnica FDA)	Tiotropio (% su 550)	Placebo (% su 371)	Tiotropio (% su 356)	Ipratropio (% su 179)
Dolore toracico	7	5	5	8
Stipsi	4	2	1	1
Secchezza delle fauci	16	3	12	6
Dispepsia	6	5	1	1
Vomito	4	2	1	2
Epistassi	4	2	1	1
Faringite	9	7	7	3
Infezioni vie aeree sup.	41	37	43	35

IMMAGINE NON DISPONIBILE

Bibliografia

1. Casaburi R et al. Eur Respir J 2002;19:217-24
2. Vincken W et al. Eur Respir J 2002;19:209-16
3. Brusasco V et al. Thorax 2003;58:399-404
4. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02briefing/3890b1.htm>
5. Jones PW Eur Respir J 2002; 19: 398-404

CORTISONICI INALATORI NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

LO STUDIO ISOLDE

Negli ultimi anni sono stati effettuati studi sull'efficacia degli steroidi inalatori nei pazienti con BPCO. Tra gli studi che hanno valutato questi farmaci rispetto alla frequenza di riacutizzazioni, lo studio ISOLDE è quello di maggior durata e numerosità¹. La tabella sotto ne descrive le caratteristiche principali.

LO STUDIO ISOLDE: CARATTERISTICHE PRINCIPALI

Obiettivo	Valutare l'efficacia di una terapia di lungo termine (3 anni) con fluticasone per via inalatoria in pazienti con BPCO di grado da moderato a grave
Trattamento e dosi	Fluticasone propionato (via inalatoria), 500 mcg x 2
Controllo	placebo
Pazienti valutati (n=742)	<ul style="list-style-type: none">• 40-75 anni (media 64)• 38% fumatori e 46% ex fumatori (media di 1 pacchetto al giorno per 44 anni)• 52% con BPCO grave*: VEMS (FEV₁) medio = 39%• 48% con BPCO moderata*: VEMS (FEV₁) medio = 62%• aumento del VEMS (FEV₁) post broncodilatatore <10% del valore teorico medio (test di reversibilità)
Durata	3 anni

* classificazione di severità delle linee guida GOLD

IMMAGINE NON DISPONIBILE

I RISULTATI

La seguente tabella riporta i principali risultati (a 3 anni) dello studio ISOLDE.

In rosso sono indicate le differenze statisticamente significative (NS = statisticamente non significativo).

Benefici clinici	Fluticasone (n=372)	Placebo (n=370)	Differenza
Declino del VEMS (FEV₁) dopo broncodilatatore (indicatore principale)	-50 mL per anno	-59 mL per anno	NS
Riacutizzazioni in un anno per persona*			
– tutti i pazienti	1,0	1,3	-0,3
– pazienti con BPCO grave/molto grave ²	1,5	1,8	-0,3
– pazienti con BPCO lieve/moderata ²	0,7	0,9	NS
Sospensione del trattamento per eventi respiratori (soprattutto riacutizzazioni)	19%	25%	-6%
Punteggio SGRQ – stato di salute (variazione media all'anno)	2,0	3,2	-1,2
Mortalità	32 (8,6%)	36 (9,7%)	NS

* definite come peggioramento dei sintomi respiratori che richiedeva un ciclo di steroidi orali e/o antibiotici

VALUTAZIONI DEI RISULTATI

I risultati dello studio ISOLDE e l'analisi dei sottogruppi indicano che, rispetto al placebo, il **fluticasone**:

- **non riduce il declino del VEMS (FEV₁)**, utilizzato dagli autori come indicatore principale dello studio
- **riduce di 0,3 all'anno il numero di riacutizzazioni** nei pazienti con BPCO grave (VEMS <50% del teorico). In altre parole, **bisognerebbe trattare una persona per più di 3 anni per avere una riacutizzazione in meno**
- **migliora di 1,2 punti** (rispetto alla scala 0-100 del SGRQ) lo stato generale di salute; questa differenza, pur statisticamente significativa, è tuttavia al di sotto della soglia di percepibilità clinica (4 punti)
- **riduce del 6% l'interruzione del trattamento per eventi respiratori** (in particolare riacutizzazioni)
- **non riduce la mortalità**
- **aumenta del 3-5% la frequenza di effetti collaterali** quali irritazione della gola, candidosi orale, disfonia, ematomi cutanei.
- **Le lettere di commento allo studio hanno messo in dubbio il profilo benefici-rischi dei cortisonici inalatori** (benefici di modesta entità rispetto a un incremento di effetti collaterali). Gli autori dello studio non hanno replicato a queste lettere³.

Bibliografia

1. Burge PS et al. BMJ 2000;320:1297-303
2. Jones PW et al. Eur Respir J 2003;21:68-73
3. The Isolde trial - letters BMJ 2000;321:1349

CORTISONICI INALATORI NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO: POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DI LUNGO TERMINE

QUALI RISCHI DERIVANO DALL'USO CRONICO DI STEROIDI INALATORI?

- L'utilizzo dei corticosteroidi inalatori induce comunemente **effetti collaterali locali** che interessano l'8-10% dei pazienti trattati: i più frequenti sono **candidosi orale** (RR 2,98 95% CI 2,09-4,26) e **disfonia** (RR 2,02 95% CI 1,43-2,83)¹.
- Il loro impiego **protratto**, soprattutto con **dosi elevate**, può causare anche **effetti sistemici clinicamente rilevanti**. Gli studi al riguardo sono numerosi, ma sono di durata relativamente breve (la terapia nella BPCO dura normalmente anni) e riguardano principalmente pazienti asmatici (nei pazienti affetti da BPCO il rischio è aggravato da età avanzata, fumo, ipocinesia, ipogonadismo).
- Non sono disponibili dati riguardanti eventuali effetti collaterali dei corticosteroidi inalatori sui parametri metabolici e sulla pressione arteriosa.
- Assumendo la soppressione della produzione di cortisolo come indicatore di effetto sistemico, è stata individuata una relazione di **dose-equivalenza, diversa a seconda della formulazione**:

Fluticasone spray	Budesonide	Fluticasone polvere	Beclometasone ²
111 mcg	268 mcg	445 mcg	548 mcg

OSSEO

- I pazienti affetti da BPCO sono esposti a un rischio aumentato di demineralizzazione e di fratture⁴.
- È dimostrata una relazione lineare tra dose cumulativa e perdita di massa ossea: nei pazienti trattati per 7 anni con 2.000 mcg/die di steroide inalatorio si osserva una densità minerale inferiore di 1 DS rispetto ai pazienti trattati per un anno con 200 mcg/die⁵. Uno studio caso controllo su 1.708 casi di frattura non vertebrale (età media 62,7 anni)⁶ ha mostrato nei pazienti trattati con 700 mcg/die di beclometasone (o equivalenti) un OR di 1,68; 95% CI 1,10-2,57). In uno studio su oltre 16.000 casi di fratture dell'anca in pazienti più anziani, il trattamento con steroidi inalatori era associato a un significativo incremento del rischio di frattura (OR 1,26; 95% CI 1,17-1,36), con una relazione dose/die-effetto significativa⁷.

SURRENE

- Gli steroidi inalatori inducono una riduzione dose-dipendente della attività surrenale². Si tratta normalmente di situazioni non rilevabili clinicamente, ma vi sono diverse segnalazioni di insufficienza corticosurrenale acuta scatenata da episodi infettivi oppure in stato di apparente benessere⁸⁻¹⁰. Inoltre il 90% dei casi segnalati i pazienti assumevano fluticasone 1.000-1.500 mcg/die, mentre solo poche segnalazioni riguardavano beclometasone o budesonide.

OCCHIO

- La somministrazione protratta (oltre 3 mesi) di corticosteroidi inalatori espone soprattutto i pazienti più anziani a un aumento del rischio di sviluppare cataratta nucleare con una relazione dose effetto (RR 1,5 95% CI 1,2-1,9) e subcapsulare (RR 1,9 95% CI 1,3-2,8)¹¹ e glaucoma (RR 1,4 95% CI 1,01-2,06)¹².

CUTE

- La terapia con steroidi inalatori a dosi elevate induce distrofia cutanea con assottigliamento della cute e una aumentata frequenza di ecchimosi (OR 1,62; 95% CI 1,18-2,22)¹³.

Cosa sono il rischio relativo (RR) e l'odds ratio (OR)?

- Il rischio relativo (RR) esprime un rapporto tra rischi (dell'occorrenza di un certo esito). Ad esempio, in uno studio che confronta un farmaco con un placebo, se il rischio o frequenza di candidosi è del 30% nel gruppo trattato con il farmaco e del 15% nel gruppo che ha ricevuto il placebo, il rischio relativo sarà 2 (i soggetti trattati con il farmaco hanno un rischio doppio rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo).
- Il rischio «relativo» non fornisce indicazioni «assolute» sull'impatto di un trattamento: nell'esempio precedente, si potrebbe avere un rischio doppio di candidosi anche se la frequenza di questo evento fosse del 3% rispetto all'1,5%, oppure dello 0,3% rispetto allo 0,15%. L'impatto in pratica sarebbe ovviamente diverso (su 100 trattati, le differenze sarebbero di 1,5 o 0,15 eventi invece di 15 eventi). Purtroppo in alcuni studi clinici i dati sono unicamente espressi attraverso rischi relativi e non rischi assoluti.
- L'odds ratio (OR, termine praticamente intraducibile in italiano) esprime, come il rischio relativo, l'efficacia o il rischio di un trattamento rispetto a un altro. Per semplicità si può dire che odds ratio e rischio relativo sono molto simili dal punto di vista concettuale (spesso anche dal punto di vista quantitativo). L'odds ratio viene a volte utilizzato perché si presta a determinate elaborazioni quantitative. L'odds di un trattamento è il rapporto tra il numero di pazienti che hanno l'esito e il numero di pazienti che non hanno l'esito (nel caso del farmaco di prima: 30/70; nel caso del placebo: 15/85). L'odds ratio è il rapporto tra i due odds: (30/70)/(15/85).



Vista la lunga durata prevedibile per le terapie con steroidi inalatori, di molto superiore al tempo di osservazione degli studi disponibili, è importante effettuare per ogni paziente una accurata **analisi rischio/beneficio**^{14,15}.

Bibliografia

1. DD Sin et al. JAMA 2003; 290: 2301-2
2. RJ Martin et al. Am J Resp Crit Care Med 2002; 165: 1377-83
3. A Jones et al. The Cochrane Library, Issue 1, 2004
4. DM Biskobing. Chest 2002; 121: 609-20
5. CA Wong et al. Lancet 2000; 355: 1399-403
6. TA Lee et al. Am J Resp Crit Care Med in press; disponibile dal 7.1. 2004 come doi:10.1164/rccm.200307-926OC
7. RB Hubbard et al. Am J Resp Crit Care Med 2002;166:1563-1566
8. JS Macdessi et al. MJA 2003; 178: 214-216
9. GRG Todd et al. Arch Dis Child 2002; 87:457-61
10. A White et al. Arch Int Med 2004 E 497
11. Garbe E et al. JAMA 1997; 277:722-27
12. Cumming RG et al. N Engl J Med 1997; 337: 8-14
13. Pauwels RA et al. N Engl J Med 1999;340:1948-53
14. KB Highland. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 113-9
15. FT Leone et al. Chest 2003; 124: 2329-40

LE ASSOCIAZIONI β_2 AGONISTI + CORTISONICI INALATORI NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

EFFICACIA DELLE TERAPIE COMBinate: QUALI EVIDENZE SONO DISPONIBILI?

- Tra gli studi randomizzati pubblicati in letteratura, **tre** hanno durata di un anno, numerosità superiore a 800 pazienti e hanno valutato la riduzione di riacutizzazioni rispetto al placebo e ai singoli componenti¹⁻³.
- Questi studi, tutti pubblicati nel 2003, hanno reclutato pazienti con **BPCO da moderata a molto grave** (secondo la classificazione GOLD, vedi pag. 3), con un VEMS (FEV₁) compreso tra 25 e 70% (media 44%) nello studio TRISTAN¹ – pubblicato su *Lancet* – e inferiore al 50% (media 36%) nei due studi pubblicati sullo *European Respiratory Journal*^{2,3}.
- Di questi 3 studi sono di seguito analizzati gli studi TRISTAN¹ e quello di Calverley et al.². Quest'ultimo è caratterizzato da metodologia e casistiche molto simili allo studio non presentato³ ma con risultati più favorevoli per le terapie combinate.

IMMAGINE NON
DISPONIBILE

CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI STUDI

	TRISTAN (Lancet 2003) ¹	Calverley et al. (Eur Resp J 2003) ²
Obiettivo	Valutare l'efficacia di una terapia di un anno con l'associazione β_2 agonista-cortisonico (per via inalatoria), rispetto alle terapie singole e al placebo, in pazienti con BPCO di grado da moderato a molto grave	
Terapia combinata (farmaci e dosi)	➤ (fluticasone 500 mcg + salmeterolo 50 mcg) x2/die	➤ (budesonide 320 mcg + formoterolo 9 mcg) x2/die
Altre terapie a confronto	<ul style="list-style-type: none"> ➤ fluticasone 500 mcg x2/die ➤ salmeterolo 50 mcg x2/die ➤ placebo 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ budesonide 400 mcg x2/die ➤ formoterolo 9 mcg x2/die ➤ placebo
Pazienti inclusi	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1.465 pazienti (età media 63, maschi 72%) ➤ 51% fumatori (media di 1 pacchetto al giorno per 42 anni) ➤ VEMS (FEV₁) pre-broncodilatatore tra 25 e 70% del valore medio teorico (BPCO di grado da moderato a molto grave, media 44%) ➤ Aumento del VEMS (FEV₁) post-broncodilatatore <10% del valore teorico 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 1.022 pazienti (età media 64, maschi 76%) ➤ 35% fumatori (media di 1 pacchetto al giorno per 39 anni) ➤ VEMS (FEV₁) pre-broncodilatatore <50% del valore medio teorico (BPCO grave o molto grave, media 36%)
Durata	Un anno	Un anno



LE ASSOCIAZIONI β_2 AGONISTI + CORTISONICI INALATORI NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO

I RISULTATI DEGLI STUDI

Le tabelle a fianco riportano in sintesi i principali risultati (a un anno) dei due studi citati. I valori **in rosso** indicano differenze statisticamente significative rispetto alla terapia combinata; l'asterisco indica differenze statisticamente significative tra terapie singole e placebo.



Studio TRISTAN (Lancet 2003; 361: 449-456)	Fluticasone + salmeterolo (N = 358)	Fluticasone (N = 374)	Salmeterolo (N = 372)	Placebo (N = 361)
FEV ₁ pre-broncodilatatore (a 1 anno)	1.396 mL	1.302 mL*	1.323 mL*	1.264 mL
FEV ₁ post-broncodilatatore (a 1 anno)	1.484 mL	1.454 mL	1.436 mL	1.408 mL
N. medio riacutizzazioni a persona (in un anno)	0,97	1,05*	1,04*	1,30
N. medio riacutizzazioni a persona (in un anno) che hanno richiesto l'uso di steroidi orali	0,46	0,50*	0,54*	0,76
Punteggio SGRQ (scala da 0 a 100)	44,1	45,5	45,2	46,3
Candidosi orofaringea	8%	7%	2%	2%
Studio Calverley et al. (Eur Resp J 2003;21: 74-81)	Budesonide + formoterolo (N = 254)	Budesonide (N = 257)	Formoterolo (N = 255)	Placebo (N = 256)
FEV ₁ post-broncodilatatore (variaz. % del valore teorico a un anno)	-1,8% [#]	-5,0%[#]	-3,2%[#]	-5,8%[#]
N. medio riacutizzazioni a persona (in un anno)	1,38	1,60	1,85	1,80
N. medio riacutizzazioni a persona (in un anno) che hanno richiesto l'uso di steroidi orali	0,63	0,87	0,91	1,14
N. medio giorni senza riacutizzazioni	254	178	154	96
Punteggio SGRQ (diff. rispetto al placebo – scala da 0 a 100)	-7,5	-3,0*	-4,1*	-
N. decessi	5 (2,0%)	6 (2,3%)	13 (5,1%)	5 (2,0%)

[#] calcolato dai grafici presentati nello studio

USO DELLE TERAPIE COMBinate: RILEVANZA CLINICA DEI RISULTATI

Rispetto a popolazioni con **BPCO di grado** (mediamente) **severo**, i risultati degli studi presentati suggeriscono il seguente profilo benefici/rischi:

BENEFICI

- **VEMS (FEV₁) pre-broncodilatatore:** nello studio TRISTAN le differenze in favore della terapia combinata sono di circa 130 mL rispetto al placebo e di circa 100 mL rispetto alle terapie singole.
- **VEMS (FEV₁) post-broncodilatatore:** le differenze in favore della terapia combinata sono di circa 80 mL (studio TRISTAN) e 4% (studio Calverley et al) rispetto al placebo e circa 30-50 mL (studio TRISTAN) e 1-3% (studio Calverley et al) rispetto alle terapie singole.
- **Numero di riacutizzazioni:** le differenze in favore delle terapie combinate sono inferiori a 0,5 riacutizzazioni a perso-

na all'anno rispetto al placebo e a 0,3 riacutizzazioni a persona all'anno rispetto alle terapie singole (si osservano specie nei pazienti più gravi). Nello studio TRISTAN non ci sono differenze tra terapia combinata e terapie singole.

- **Ospedalizzazioni:** nello studio TRISTAN non sono state riportate differenze nella frequenza di ospedalizzazioni tra terapia combinata e terapie singole.
- **Stato di salute:** solo in uno studio² le differenze di punteggio del SGRQ rispetto a terapie singole e placebo sono >4 unità (la scala si estende da 0 a 100, vedi pag. 4) e possono essere clinicamente percepibili.

RISCHI

- Non sono state riscontrate sostanziali differenze negli **effetti collaterali** tra le terapie studiate (a parte – nello studio TRISTAN – un aumento del 6% di candidosi orofaringea nei pazienti in terapia combinata rispetto a quelli trattati con broncodilatatore o placebo).
- Bisogna sottolineare che gli studi in esame duravano 1 anno e non è chiaro quale potrebbe essere l'impatto di una terapia di più lunga durata a base di cortisonici inalatori (vedi pag. 8).

Bibliografia

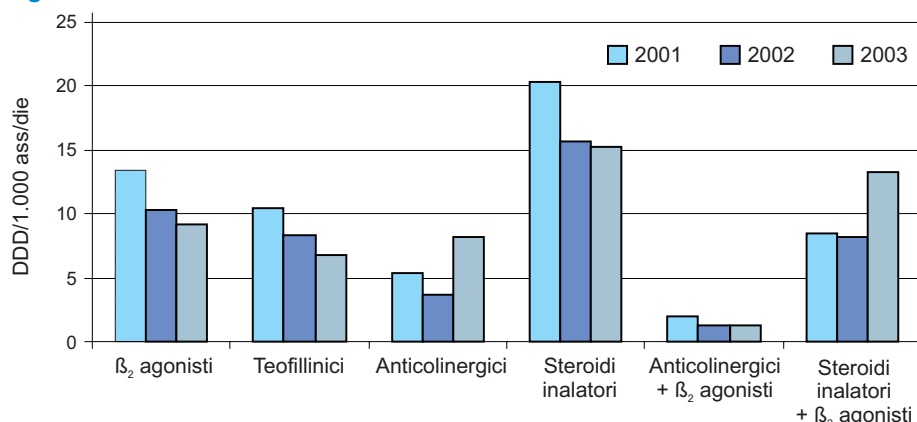
1. Calverley PM et al. Lancet 2003;361:449-456
2. Calverley PM et al. Eur Respir J 2003;22(6):912-9
3. Szafranski W et al. Eur Respir J 2003;21:74-81

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

- La **spirometria** è l'esame diagnostico fondamentale, che sarebbe auspicabile prescrivere a tutti i pazienti con sospetto clinico di BPCO.
- **Smettere di fumare costituisce l'unico intervento efficace per rallentare l'evoluzione della BPCO.**
- **Nessuno dei farmaci usati** nella BPCO, ivi compresi gli steroidi inalatori, **arresta o rallenta** la progressiva **perdita di funzione respiratoria** che caratterizza l'evoluzione di tale patologia.
- Gli studi mostrano che il **trattamento al bisogno con broncodilatatori a breve durata di azione** (β_2 agonisti o anticolinergici) è utile in tutti gli stadi della BPCO.
- Nella **BPCO moderata** i β_2 agonisti a lunga durata d'azione hanno il vantaggio del minor numero di somministrazioni giornaliere rispetto ai broncodilatatori a breve durata d'azione; non esistono al momento dati univoci su una diversa efficacia clinica di questi due approcci terapeutici.
- Nei pazienti con **BPCO grave** (VEMS o FEV₁ <50%) l'assunzione **cronica** delle associazioni broncodilatatori/steroidi inalatori ad alte dosi favorisce la funzione respiratoria (aumento del VEMS di circa il 5-10% rispetto al placebo) e la riduzione delle riacutizzazioni (3 anni di trattamento per evitare una riacutizzazione); al momento non esistono dati conclusivi sull'efficacia delle terapie croniche nel ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità.
- **Gli studi disponibili sull'efficacia dei farmaci hanno una durata relativamente limitata** (in genere non più di 1 anno), se si considera la cronicità della malattia e la progressiva riduzione di efficacia dei trattamenti che si osserva nei pochi studi prolungati oltre i 12 mesi.
- Poiché esiste una forte **variabilità individuale** sia nella risposta sintomatologica sia nella tollerabilità, la scelta della terapia deve tenere conto **sia del rapporto benefici-rischi dei farmaci utilizzati sia delle preferenze del paziente.**
- La **risposta alla terapia va comunque monitorata** sia funzionalmente (spirometrie seriate) sia clinicamente (con controlli periodici), adattando la terapia farmacologica alla risposta individuale.

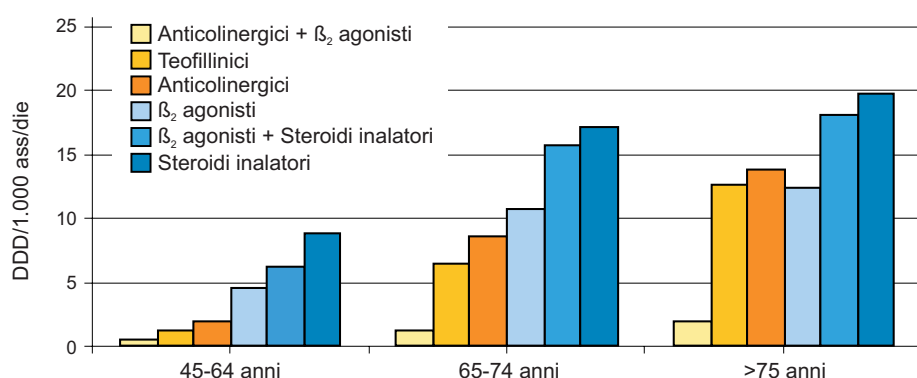
PRESCRIZIONI DEI FARMACI RESPIRATORI NELLA PROVINCIA DI MODENA

Figura 4



La **figura 4** mostra, per ogni sottogruppo di farmaci, il numero di DDD (dosi definite die) x 1.000 assistibili al giorno prescritte a carico del SSN dai Medici di Medicina Generale, negli anni 2001-2003, a pazienti con età >45 anni. Nella **figura 5** le prescrizioni relative all'anno 2003 sono state suddivise per classi di età.

Figura 5



Hanno realizzato questo numero:

Contenuti scientifici e metodologia (CeVEAS)

Oreste Capelli
Anna Maria Marata
Giulio Formoso
Susanna Maltoni
Annalisa Campomori
Emilio Maestri
Nicola Magrini

Revisione e discussione

Leonardo Fabbri[°]
Giovanni Pinelli[#]
Luca Richeldi[°]

[°] pneumologo, Università di Modena, SIMER
[#] medicina d'urgenza, ASL di Modena

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni, S. Sofia di Romagna (FC)