

6ο Ελληνικό Διαδραστικό Σχολείο Ουρολογίας
Πορταριά - Πήλιο

• **ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ II**

ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σάββατο 20 Απριλίου 2013

12:30-13:30

Παναγιώτης Τρόντζας

Ρευματολόγος

Πρόεδρος ΕΠΕΜΥ – Αντιπρόεδρος ΕΡΕ

- Διευθυντής Ρευματολογικής Κλινικής & Κέντρου Οστεοπόρωσης
ΓΝΑ Πολυκλινική – Συγκρότημα Ευαγγελισμός, Αθήνα

Conflict of interest

Κανένα για αυτή την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις:

Amgen-GSK, Roche, UCB, MSD, Pfizer, Leo, Menarini, Novartis, Angelini, Abbvie

ΘΕΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

- Οστικός μεταβολισμός
- Οστεοπόρωση - ανδρική οστεοπόρωση
- Ανδρογονικός αποκλεισμός και οστική νόσος
- Οστικές μεταστάσεις



Ρόλος του ανθρώπινου σκελετού (213 οστά)

- **Δομική υποστήριξη του μυϊκού συστήματος**
- **Προστασία ζωτικών οργάνων και του μυελού**
- **Αποθήκευση και απελευθέρωση παραγόντων**
 - ιόντων (ασβέστιο κ.λ.π.)
 - αυξητικών παραγόντων και άλλων κυτταροκινών
- **Απελευθέρωση αιμοποιητικών κυττάρων**

Διαμόρφωση και διατήρηση των οστών

- Οστική κατασκευή
(Modeling)

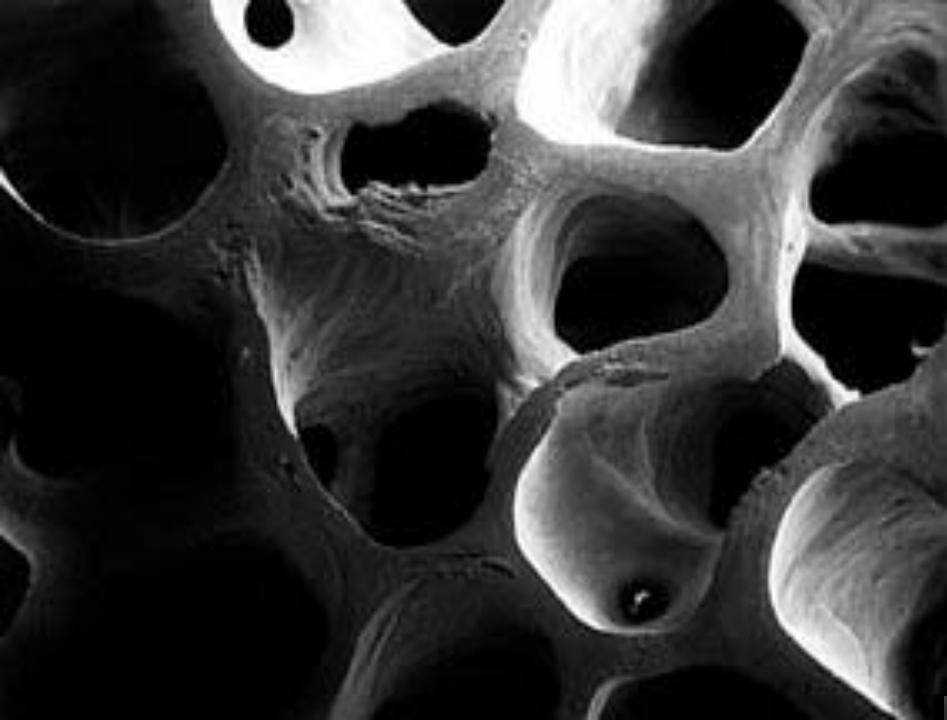
Σχηματισμός οστών

Ανεξάρτητη δράση
οστεοκλαστών, οστεοβλαστών

- Οστική ανακατασκευή
(Remodeling)

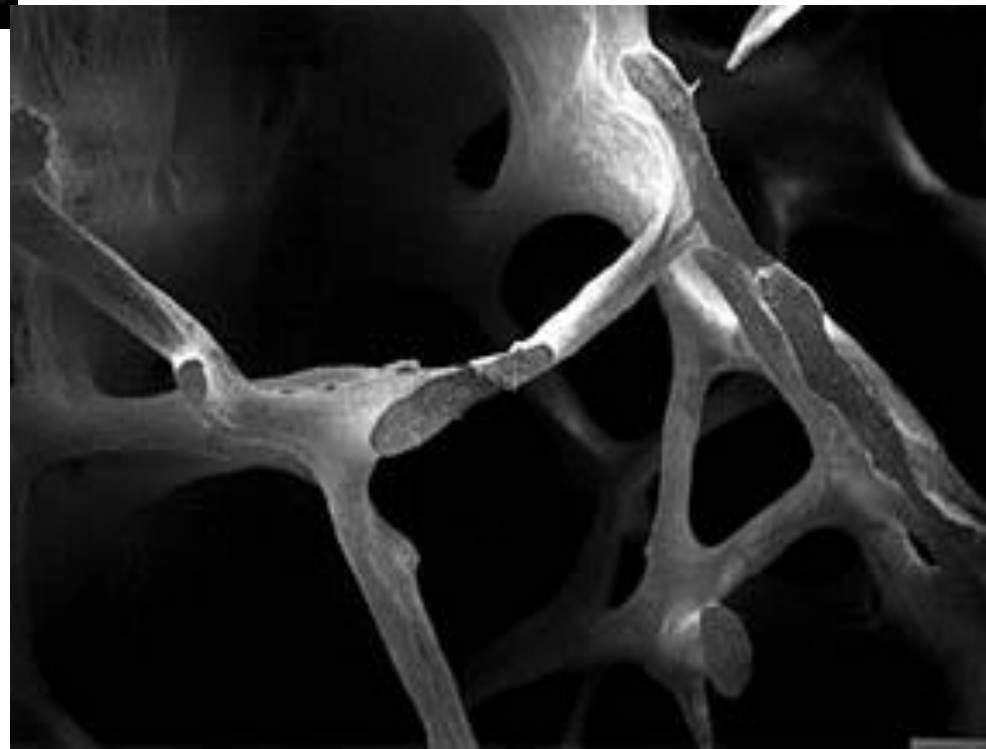
Ανανέωση οστών

Αλληλένδετη δράση
οστεοκλαστών, οστεοβλαστών



WHO 1994

**Η οστεοπόρωση
είναι μία προοδευτική,
συστηματική σκελετική νόσος,
που χαρακτηρίζεται
από εξασθένηση των οστών
η οποία οδηγεί σταδιακά
στην αύξηση του κινδύνου
κατάγματος των οστών**



Οστική αντοχή

Δομικές ιδιότητες

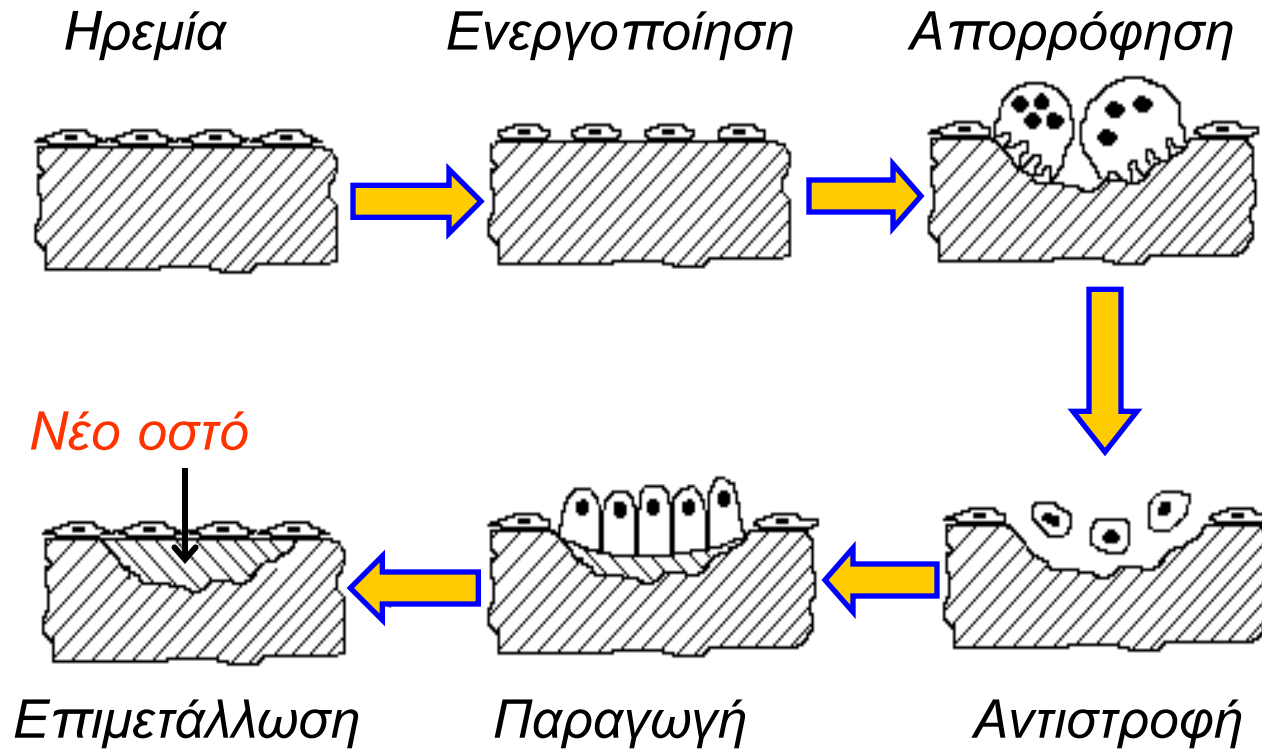
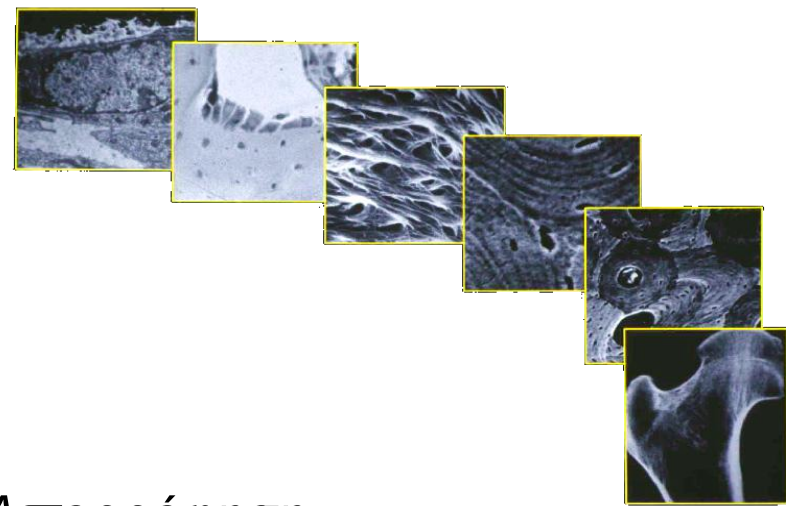
- Ποσότητα
 - μάζα
- Γεωμετρία (μακροαρχιτεκτονική)
 - μέγεθος
 - σχήμα
- Μικροαρχιτεκτονική
 - συνεκτικότητα δοκίδων
 - πάχος φλοιώδους/πόρωση

Ιδιότητες του υλικού

- Μεταλλική επιφάνεια
 - λόγος μετάλλου/θεμέλια ουσία
 - μέγεθος των κρυστάλλων
- Κολλαγόνο
 - τύπος
 - διασταυρούμενοι δεσμοί
- Μικροβλάβες/μικρορωγμές (cracks)

Ρυθμός οστικής ανακατασκευής
Bone Turnover (Remodelling)

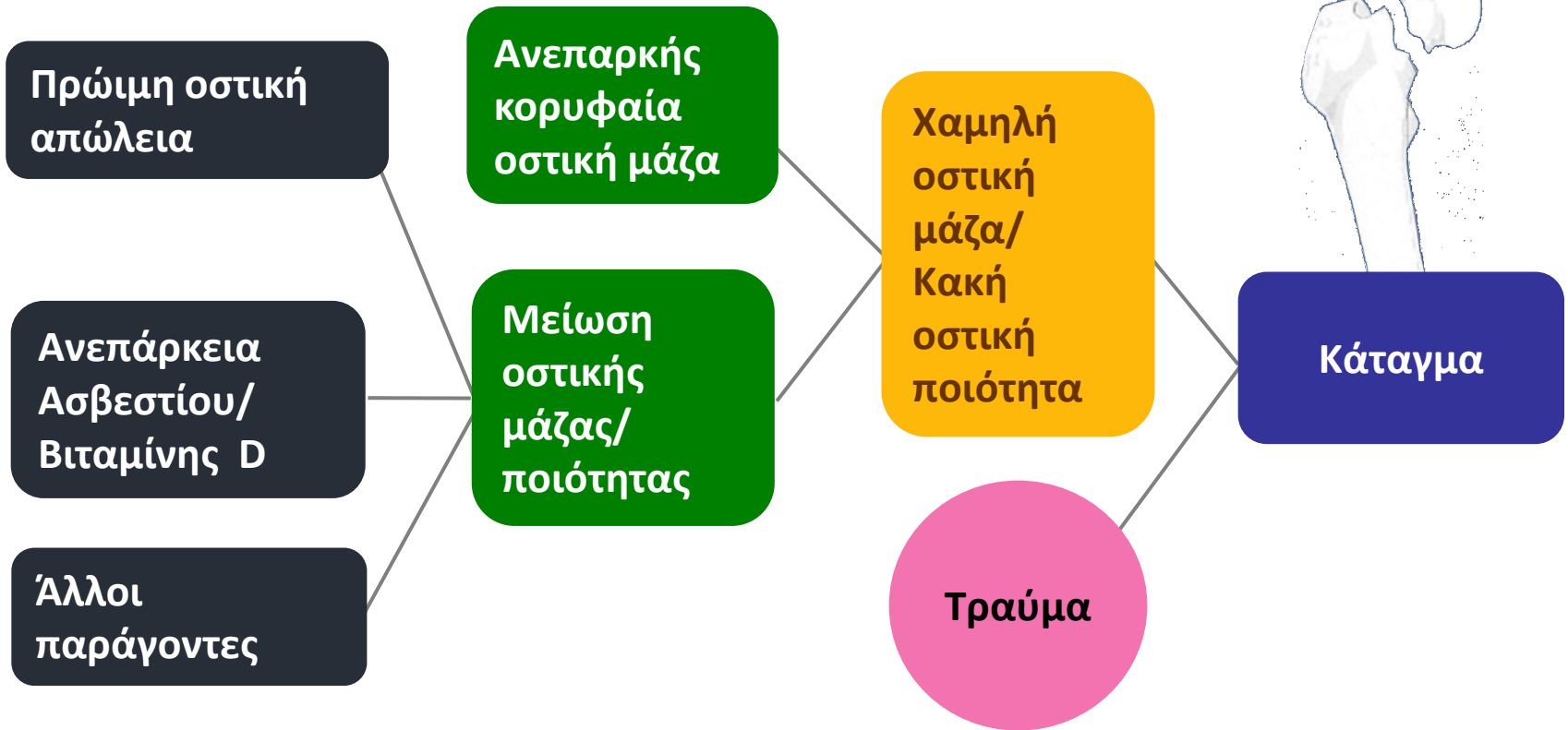
Η οστική ανακατασκευή (bone turnover)



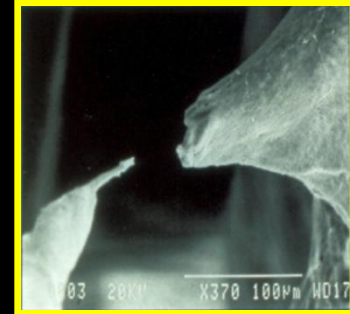
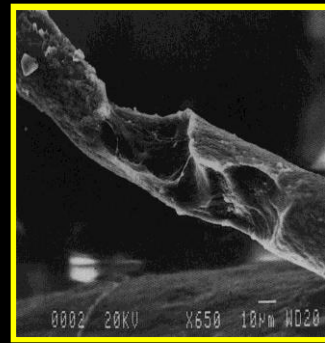
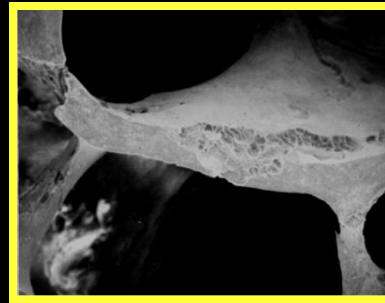
Η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται από ορμόνες, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες

Παράγοντες	Επίδραση στην οστική μάζα	
	Αύξηση	Μείωση
PTH, PTHrP		✓ ναι
1,25-(OH) ₂ βιταμίνη D ₃	✓ ναι	
Καλσιτονίνη	✓ ναι	
Οιστρογόνα, ανδρογόνα	✓ ναι	
TGF-β	✓ ναι	
Κορτικοστεροειδή		✓ ναι

Παθολογική φυσιολογία της οστεοπόρωσης



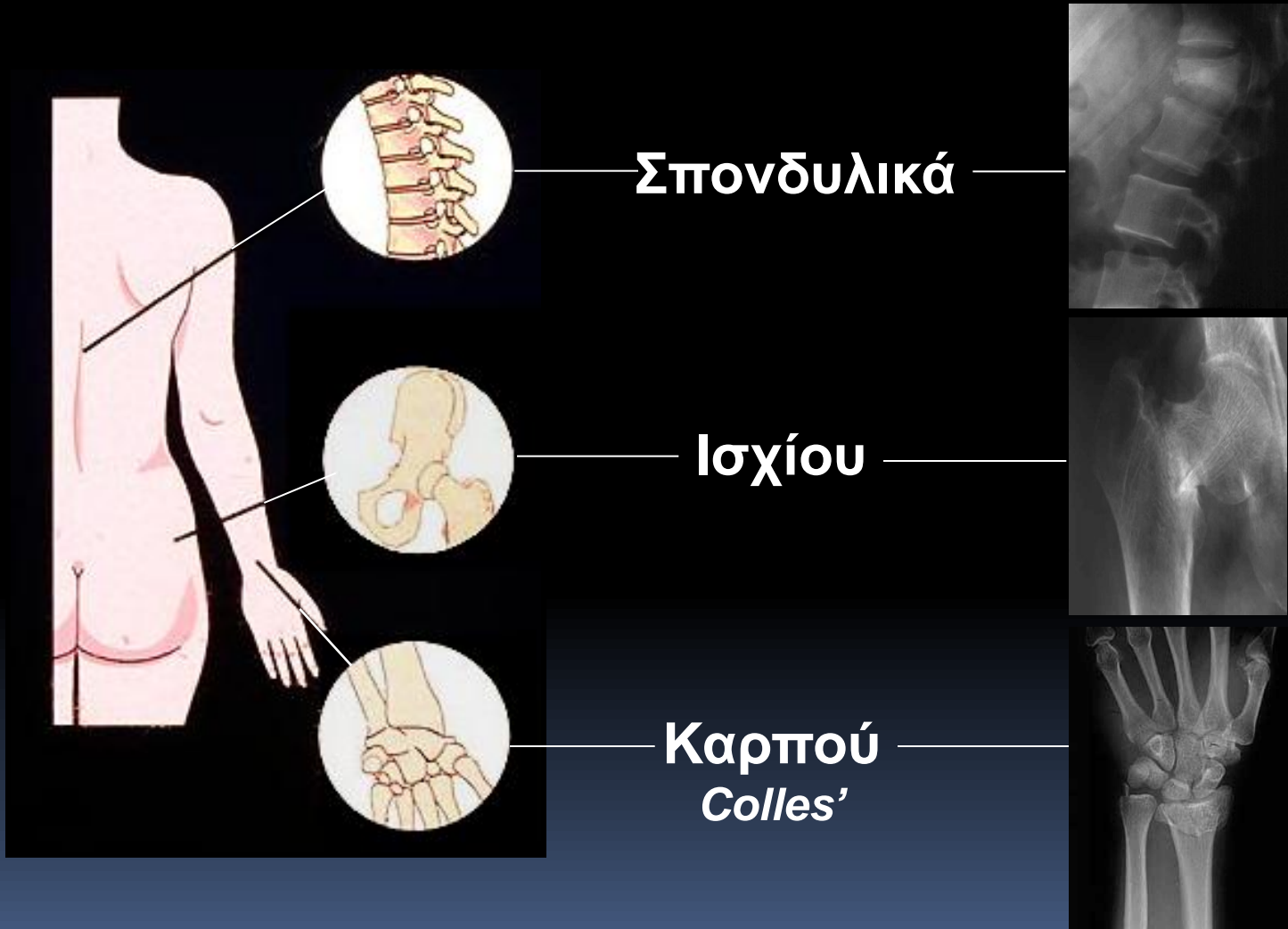
**Ταχεία οστική ανακατασκευή:
Απορρόφηση > Παραγωγή**



- Ελαττώνει την οστική μάζα
- Διαταράσσει την αρχιτεκτονική των δοκίδων
- Αυξάνει την πόρωση του φλοιού & ελαττώνει το πάχος του
- Αλλάζει ποιοτικά τη σύνθεση του οστού

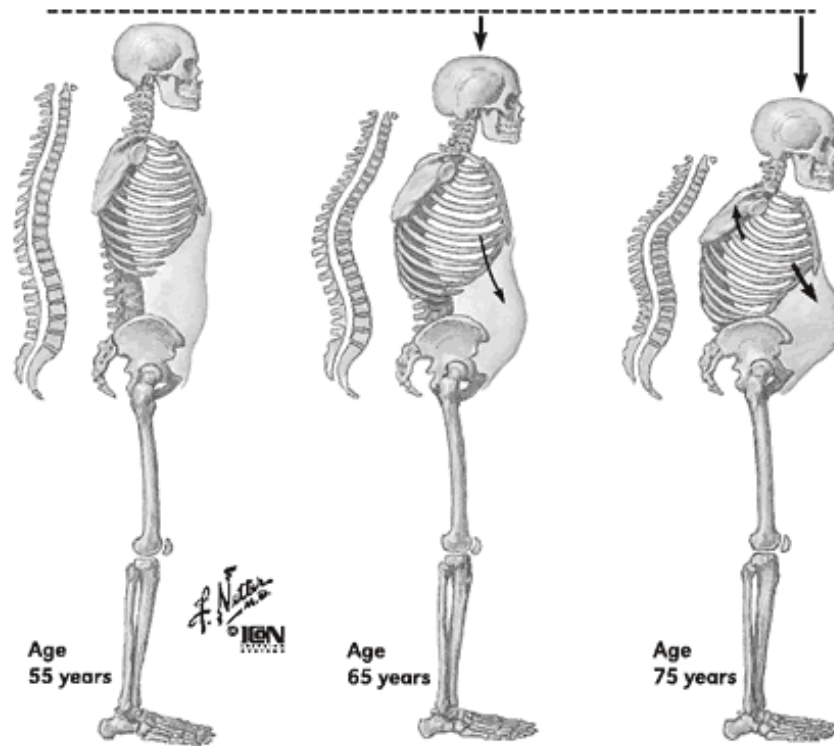
**Μειώνει την οστική αντοχή
προκαλώντας κατάγματα χαμηλής βίας**

Οστεοπορωτικά κατάγματα



ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

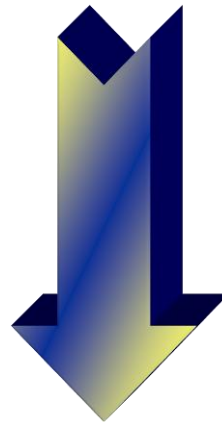
ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ



Αίτια οστεοπόρωσης

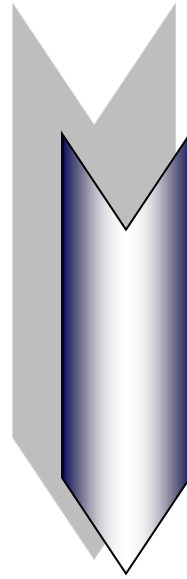
- ✓ Γενετικά
- ✓ Ορμονικά
- ✓ Περιβαλλοντικά

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ



ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΝΟΣΟΣ

ΑΛΛΑ



ΤΟ 2025 ΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ ΤΟΥ ΙΣΧΙΟΥ
ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΘΑ ΦΘΑΣΟΥΝ

ΤΑ 1,2 ΕΚΑΤΟΜΜΥΡΙΑ

Επιπολασμός ανδρικής οστεοπόρωσης

Άνδρες >50 ετών

- Οστεοπόρωση: 4 - 6 %
- Οστεοπενία: 33 - 47 %
- Κατάγματα στο ισχίο: 30% του συνόλου
- Θνητότητα μετά κάταγμα ισχίου: 3πλάσια από τις γυναίκες
- Σπονδυλικά κατάγματα: 20% του συνόλου
- Πρόβλεψη κατάγματος: 1 στους 4 άνδρες (μέχρι να πεθάνει)

IOF, 2005 (www.osteofound.org)



Ελληνικά δεδομένα

Άνδρες >50 ετών (μελέτη HIPPOCRATES)

- Οστεοπόρωση: 27,9%
- Οστεοπενία: 48,1%

G. Trovas, ASBMR 2011 (MO0346)

Κατάγματα στο ισχίο

- 27,9% συμβαίνουν σε άνδρες
- 10% του ανδρικού πληθυσμού έχει υποστεί κάταγμα του ισχίου

EK. Dretakis, 2008, Acta Orthopedica Hellenica)

Στη λευκή φυλή
1 στις 2 γυναίκες και
1 στους 4 άνδρες
άνω των 50 ετών
θα υποστούν τουλάχιστον
ένα οστεοπορωτικό κάταγμα
στην υπόλοιπη ζωή τους

National Osteoporosis Foundation

**Η επικέντρωση
της έρευνας της οστεοπόρωσης
στις γυναίκες
μοιάζει με το ανάλογο της έρευνας
για την ισχαιμική καρδιοπάθεια
στους άνδρες στις δεκαετίες '60 και '70**

Κλινική εικόνα

- Ασυμπτωματική ή σιωπηλή περίοδος
- Κατάγματα

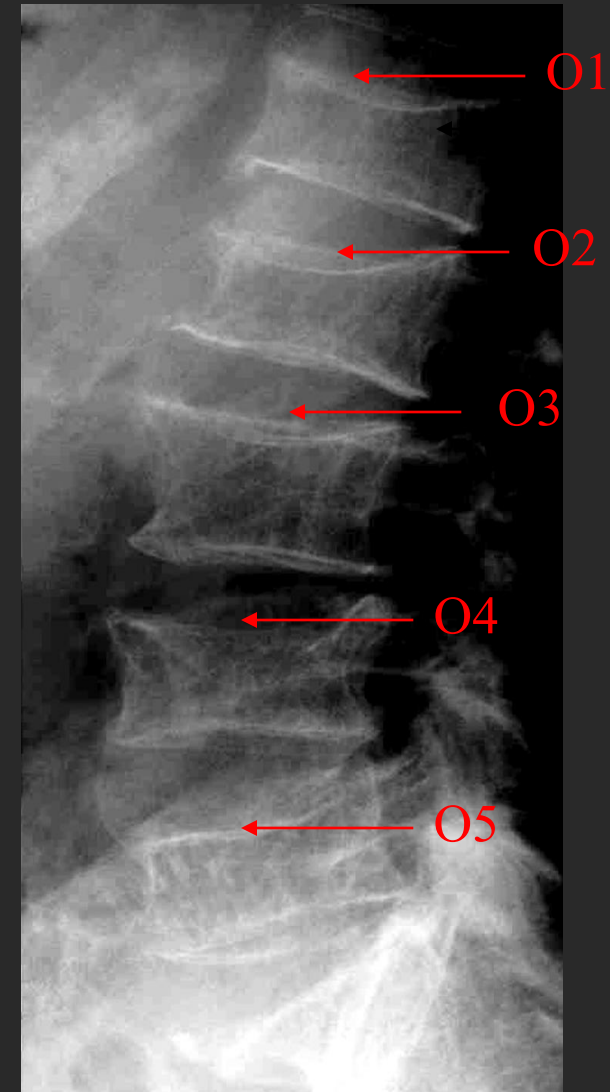
Η εξέλιξη σπονδυλικού κατάγματος στην ΟΜΣΣ



Αρχικά

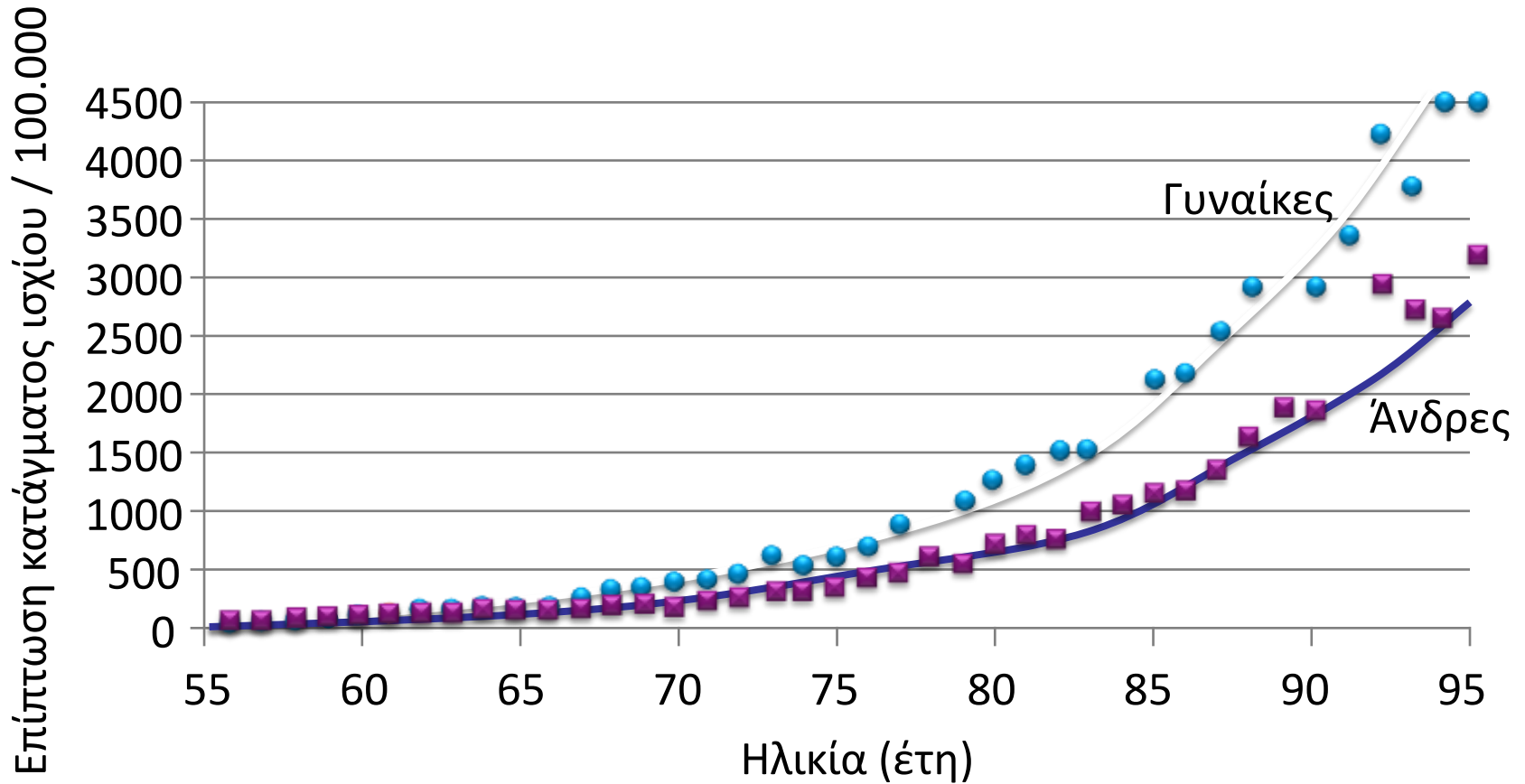


Σε 10 χρόνια



Σε 20 χρόνια

Ο κίνδυνος εμφάνισης κατάγματος αυξάνεται με την ηλικία σε άνδρες και γυναίκες



ΦΥΛΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

```
graph TD; A(ΦΥΛΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ) --> B(ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ); A --> C(ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ); A --> D(ΛΙΓΟΤΕΡΕΣ ΠΤΩΣΕΙΣ);
```

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ
ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ

ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ
ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

ΛΙΓΟΤΕΡΕΣ
ΠΤΩΣΕΙΣ

Διαφορές και ομοιότητες ανδρών-γυναικών

ΑΝΔΡΕΣ

- Υψηλότερη κορυφαία οστική μάζα (κατά 10%)
- Συχνότερη δευτεροπαθής οστεοπόρωση (50% vs 35%)
- Παχύτερος φλοιός στους άνδρες (συνεχίζει περιοστικά κατά τη γήρανση)

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

- Αιφνίδια και πρόιμη απώλεια οιστρογόνων - ταχεία οστική απώλεια στην εμμηνόπαυση (50 έτη)
- Σταδιακή και αργοπορημένη απώλεια ανδρογόνων (70 έτη)

ΑΝΔΡΕΣ – ΓΥΝΑΙΚΕΣ >70 ετών

- Απώλεια οστού (κυρίως δοκιδώδους) με τον ίδιο ρυθμό
- Ελάττωση απορρόφησης ασβεστίου και βιταμίνης D

Οικονομικές επιπτώσεις

Οι δαπάνες για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης κυμαίνονται στο **3,2% τα συνολικής υγειονομικής δαπάνης** (το μεγαλύτερο μέρος εκ των οποίων αφορά κόστος θεραπείας και αποκατάστασης των καταγμάτων)

**Η οστεοπόρωση
είναι σοβαρή νόσος
που προκαλεί μεγάλη
νοσηρότητα και θνητότητα
στις γυναίκες και στους άνδρες
αλλά και τεράστια επιβάρυνση
στα δημόσια οικονομικά**

Αίτια ανδρικής οστεοπόρωσης

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ

- Ιδιοπαθής (γεροντική >70 ετών)



Γονιδιακά αίτια στο 50% των περιπτώσεων

- Πολυμορφισμοί:
 - στον υποδοχέα της βιταμίνης D
 - στους υποδοχείς οιστρογόνων
- Μεταλλάξεις στα γονίδια:
 - κολλαγόνου τύπου I
 - IGF-I

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ (50%)

- Υπογοναδισμός
- Κορτικοστεροειδή
- Αλκοολισμός
- Γαστρεντερικά νοσήματα
- Ασβεστιουρία
- Κάπνισμα
- Ακίνητοποίηση
- Αντιεπιληπτικά
- Θυροξίνη
- Μαστοκύττωση
- Ομοκυστινουρία
- Κακοήθειες
- Αυτοάνοσα (ρευματοειδής)

Συνηθέστερα αίτια

(50% των περιπτώσεων ανδρικής οστεοπόρωσης)

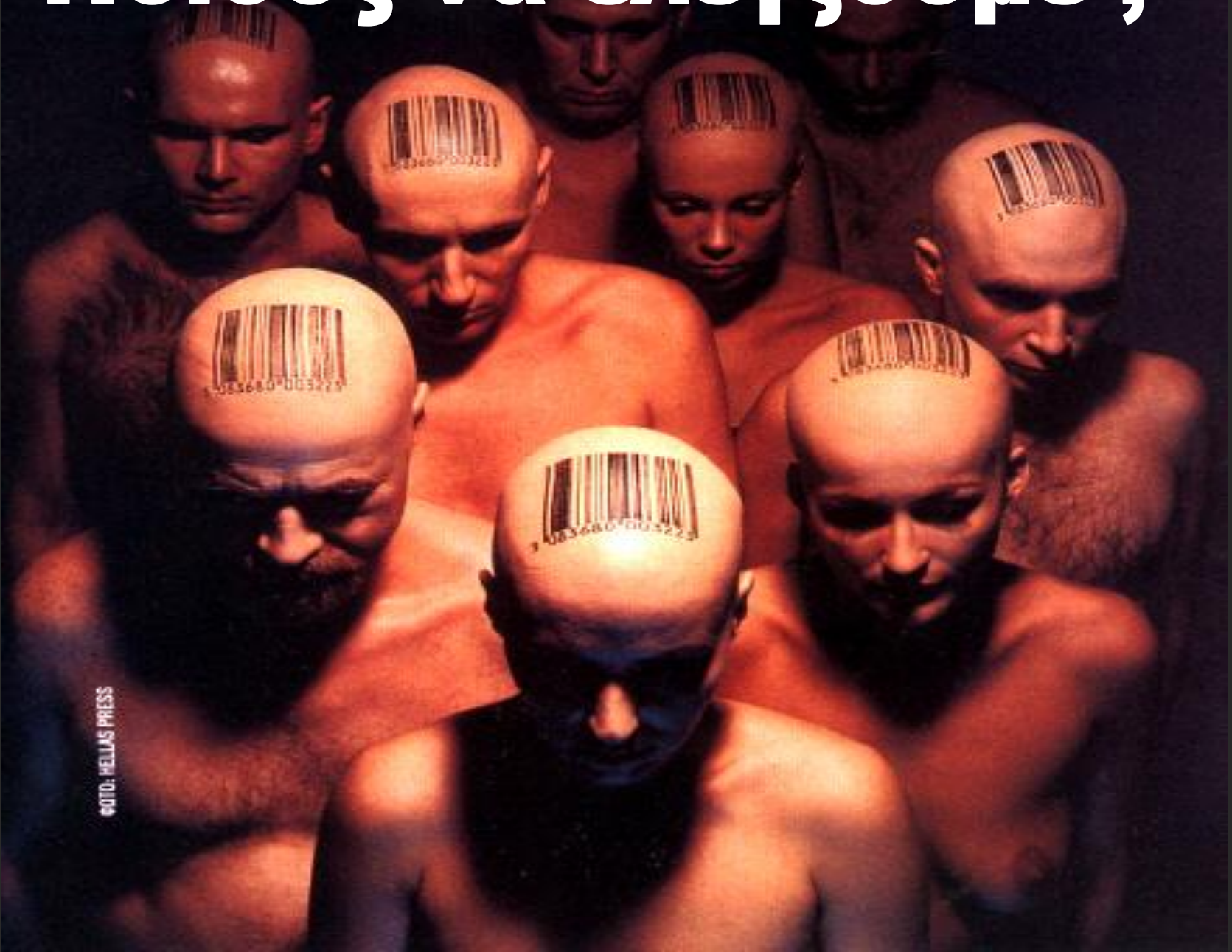
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Χρήση κορτικοστεροειδών
- Υπογοναδισμός

Συνηθέστερα αίτια υπογοναδισμού

- Ιδιοπαθής
- Κορτικοστεροειδή
- Θεραπεία καρκίνου του προστάτη



Ποιούς να ελέγξουμε ;



ΦΩΤΟ: HELLAS PRESS

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΑΝΔΡΑ

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

FRAX

ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ

ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΟΥΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ

Παρουσία κατάγματος



Παράγοντες κινδύνου

- Ηλικία > 70
- Μειωμένη τεστοστερόνη
- Χαμηλό σωματικό βάρος BMI <20
- Πρόσφατη απώλεια βάρους > 10%
- Απουσία φυσικής άσκησης
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Κάπνισμα
- Ιστορικό προηγούμενου οστεοπορωτικού κατάγματος
- Αίτια δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης (φάρμακα-νόσοι)

Αλγόριθμος FRAX

Ο κίνδυνος κατάγματος στους άνδρες μπορεί να εκτιμηθεί με την εφαρμογή του μοντέλου **FRAX** (WHO)

Προσδιορίζεται ο 10ετής κίνδυνος:

- ✓ κατάγματος στο ισχίο
- ✓ άλλου μείζονος κατάγματος
(σπονδυλική στήλη, αντιβράχιο, ισχίο, ώμος)

Εργαλείο υπολογισμού

Παρακαλείστε να απαντήσετε στις παρακάτω ερωτήσεις για τον υπολογισμό της δεκαετούς πιθανότητας κατάγματος βάσει της οστικής πυκνότητας.

Χώρα: Ελλάδα

Όνομα/Κωδικός

Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου ⓘ

Ερωτηματολόγιο:

1. Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή ημερομηνία γέννησης

Ηλικία
52

Ημερομηνία γέννησης
Ε Μ Η

2. Φύλο Άνδρας Γυναίκα

3. Βάρος (κιλά)

4. Ύψος (εκατοστά)

5. Προηγούμενο κάταγμα Όχι Ναι

6. Ιστορικό κατάγματος ισχίου σε γονέα Όχι Ναι

7. Κάπνισμα Όχι Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή Όχι Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτιδα Όχι Ναι

10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση Όχι Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες αλκοόλ ημερησίως Όχι Ναι

12. BMD αυχένα μηριαίου (g/cm²)

GE-Lunar T-score: -1.9

Καθαρισμός πεδίων

Υπολογισμός

ΔΜΣ 25.4

Η δεκαετής πιθανότητα κατάγματος (%)

με BMD

■ Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα 17

■ Κάταγμα ισχίου 4.4

Μετατροπή
βάρους

Λίβρες ➔ κιλά

Μετατ

Μετατροπή
ύψους

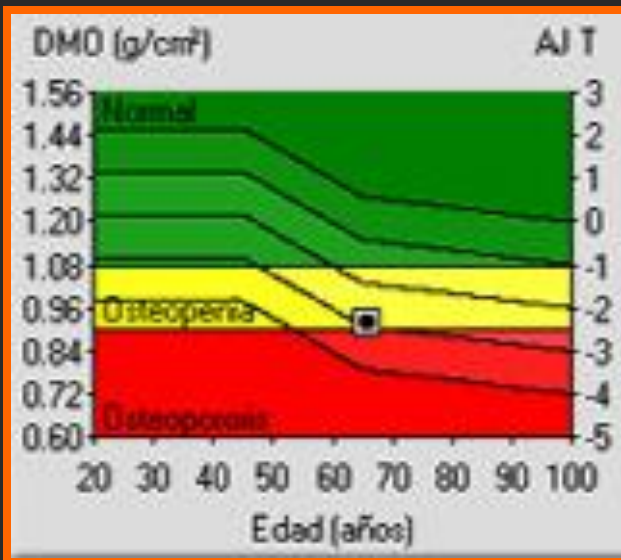
Ύψος ➔ εκατοστά

Μετατ

Μέτρηση οστικής μάζας (DXA)



Τα διαγνωστικά κριτήρια στους άνδρες είναι δανεικά από τα δεδομένα γυναικών



	T-score
Φυσιολογικό	-1 και επάνω
Οστεοπενία	-1 έως -2,5
Οστεοπόρωση	< -2,5
Εγκατεστημένη οστεοπόρωση	< -2,5 και ≥ 1 κατάγματα

Ποιοί πρέπει να μετριοούνται με DXA

(National Osteoporosis Foundation 2008)

- Άνδρες άνω των 70 ετών
- Άνδρες 50-69 ετών με παράγοντες κινδύνου για κάταγμα
- Ενήλικες με πάθηση ή φάρμακα που σχετίζονται με χαμηλή οστική πυκνότητα

**ΣΕ ΑΝΔΡΕΣ < 50 ΕΤΩΝ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ
ΔΕΝ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΣΤΗΡΙΧΘΕΙ ΣΤΗ DXA**

Και πάντως δεν αξιολογείται το T-score αλλά
το Z-score $\leq 2,0$

International Society of Clinical Densitometry (ISCD), 2007 Official Positions

Βιοχημικοί δείκτες ?

Μέτρηση στον ορό ή στα ούρα ενζύμων ή πρωτεϊνών του οστού
τα οποία συντίθενται ή αποδομούνται
από τους οστεοκλάστες ή τους οστεοβλάστες
και αντανakλούν τον ρυθμό του οστικού μεταβολισμού

ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ	ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ
<ul style="list-style-type: none">➤ TRAP➤ CTX➤ NTX	<ul style="list-style-type: none">➤ BAP➤ Οστεοκαλσίνη

Αμφισβητούμενη η αξιοπιστία και η κλινική χρησιμότητα τους

Διερεύνηση δευτεροπαθούς αιτίου

- Ιστορικό
- Κλινική εικόνα
- Εργαστηριακός έλεγχος

Ελάχιστος εργαστηριακός έλεγχος για τη διερεύνηση δευτεροπαθούς ανδρικής οστεοπόρωσης

- Γεν. αίματος
- ΤΚΕ
- Ca ορού και ούρων 24ώρου
- Κρεατινίνη
- TSH
- PTH
- Τεστοστερόνη ορού
- 25(OH)D₃

Αλγόριθμος διερεύνησης ανδρικής οστεοπόρωσης

Παράγοντες κινδύνου

- ✓ Ηλικία >70 ετών
- ✓ Κάταγμα
- ✓ Αιτίες που αυξάνουν την οστική απώλεια
 - Υπογοναδισμός
 - Κορτικοειδή

ΜΕΤΡΗΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ

Μειωμένη οστική μάζα

Συνήθης εργαστηριακός έλεγχος

Αδιευκρίνιστο αίτιο

Εξειδικευμένος έλεγχος

Μη διευκρίνηση

Εντόπιση αιτίου

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΑΙΤΙΟΥ

ΑΝΤΙΟΣΤΕΟΠΟΡΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΤΙ ΝΑ ΚΑΝΟΥΜΕ ?



ΣΤΟΧΟΣ

Μείωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων

Θεραπευτικός στόχος στην οστεοπόρωση

Πρωτογενής
πρόληψη



Πρόληψη
οστικής απώλειας

Δευτερογενής
πρόληψη



Αναστολή
οστικής
απώλειας



Αποφυγή
εμφάνισης
κατάγματος

Τριτογενής
πρόληψη



Αποφυγή
εμφάνισης
νέου
κατάγματος

Πρωτογενής πρόληψη

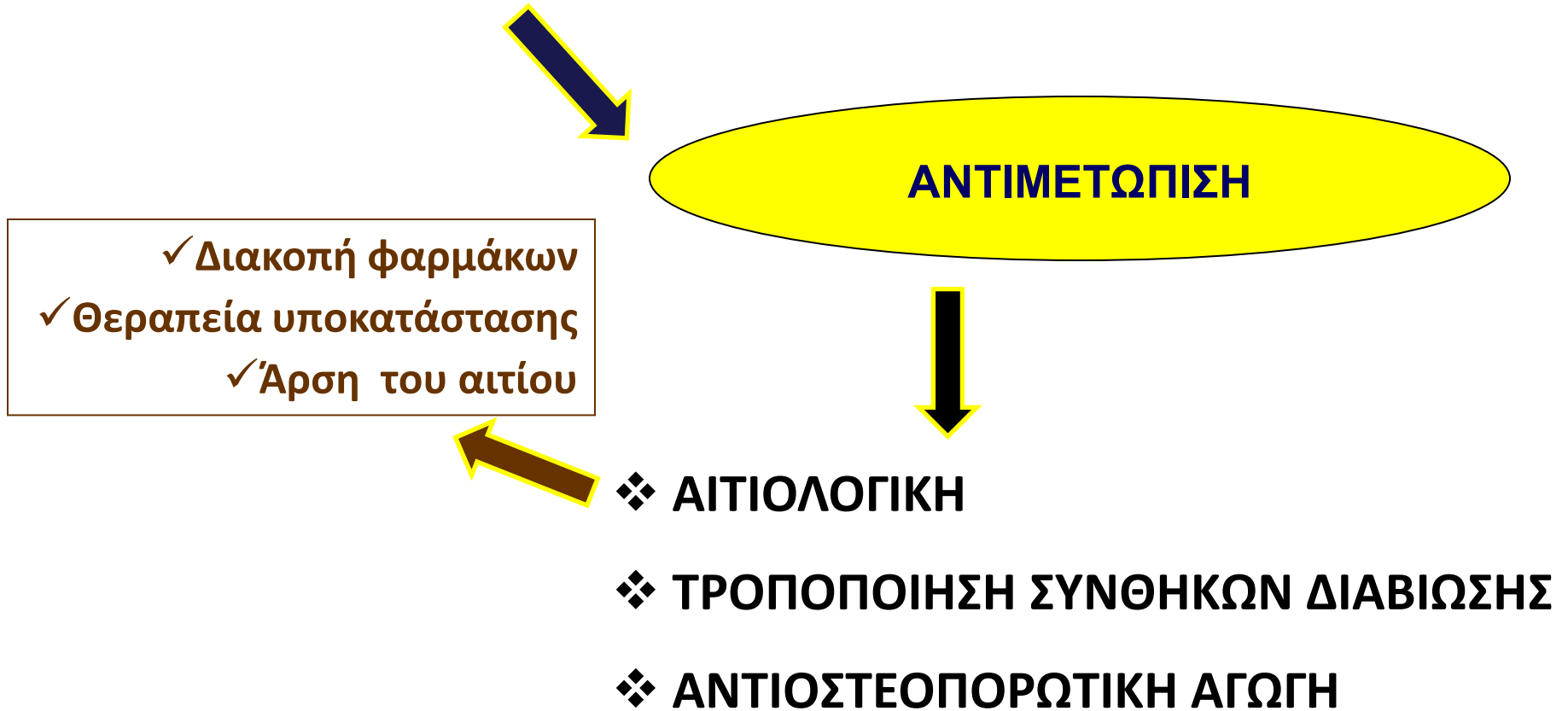
Η πλέον αποτελεσματική θεραπεία !

- ✓ Ενημέρωση - οδηγίες για επίτευξη κορυφαίας οστικής μάζας
 - Επαρκής πρόσληψη ασβεστίου
 - Επαρκής έκθεση στον ήλιο – επάρκεια βιταμίνης D
 - Αποφυγή καπνίσματος και υπερκατανάλωσης αλκοόλ
 - Άσκηση
- ✓ Διερεύνηση και αντιμετώπιση παθήσεων ή φαρμάκων που προκαλούν οστεοπόρωση



Δευτερογενής πρόληψη

Εντόπιση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο



Πότε ξεκινάμε φαρμακευτική θεραπεία ?

Κατευθυντήριες οδηγίες του NOF 2008

➤ Οστεοπόρωση

Οστική πυκνότητα: T-score \leq -2,5 στην ΟΜΣΣ ή στο ισχίο (total ή neck)

➤ Οστεοπενία

Οστική πυκνότητα: T-score \leq -1 και $>$ -2,5
σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε άνδρες \geq 50 ετών

+

έναν τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες:

- Δευτεροπαθές αίτιο οστεοπόρωσης
- 10ετή κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος (Frax model) $>$ 20%
- 10ετή κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος του ισχίου (Frax model) $>$ 3%
- Ιστορικό οποιουδήποτε κατάγματος χαμηλής ενέργειας

Τριτογενής πρόληψη

Αντιμετώπιση καταγμάτων

- ✓ Αντιμετώπιση κατάγματος
 - Αναλγησία - Νάρθηκες
 - Χειρουργική αποκατάσταση
- ✓ Πρόληψη νέου κατάγματος – Πτώσεις
 - Χρήση προστατευτικών πτώσης
 - Χρήση υποβοήθησης βάδισης
 - Βελτίωση φωτισμού - απομάκρυνση εμποδίων
 - Μυϊκή ενδυνάμωση
 - Προσοχή σε ψυχοτρόπα και αντιυπερτασικά φάρμακα
- ✓ Φαρμακευτική πρόληψη νέου κατάγματος - θεραπεία

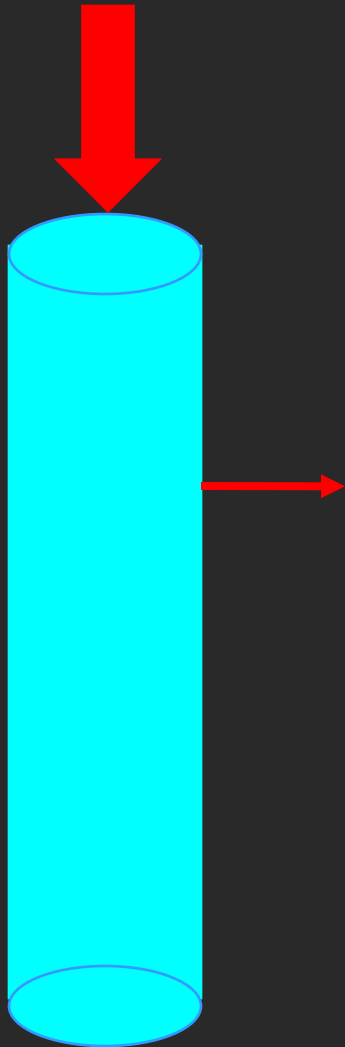
Φ Α Ρ Μ Α Κ Α

Με ένδειξη για την ανδρική οστεοπόρωση

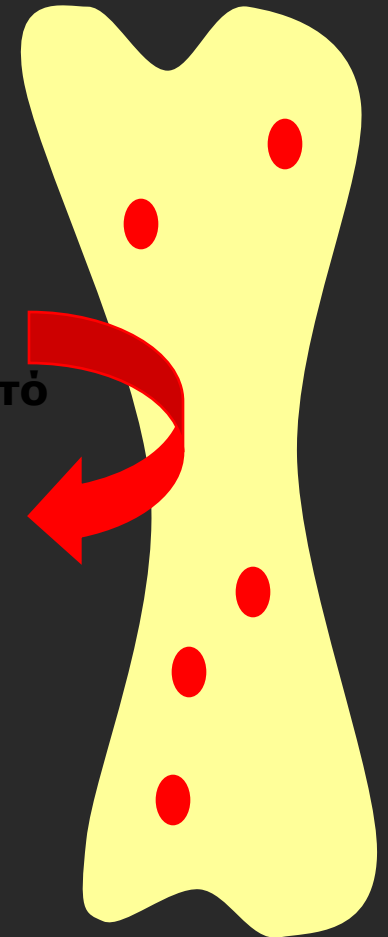
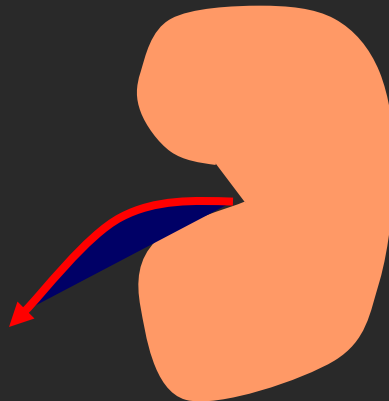
- ❖ ΑΣΒΕΣΤΙΟ – ΒΙΤΑΜΙΝΗ D
- ❖ ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ (θεραπεία υποκατάστασης)
- ❖ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ
 - Αλενδρονάτη
 - Ριζεδρονάτη
 - Ζολεδρονικό
- ❖ ΤΕΡΙΠΑΡΑΤΙΔΗ



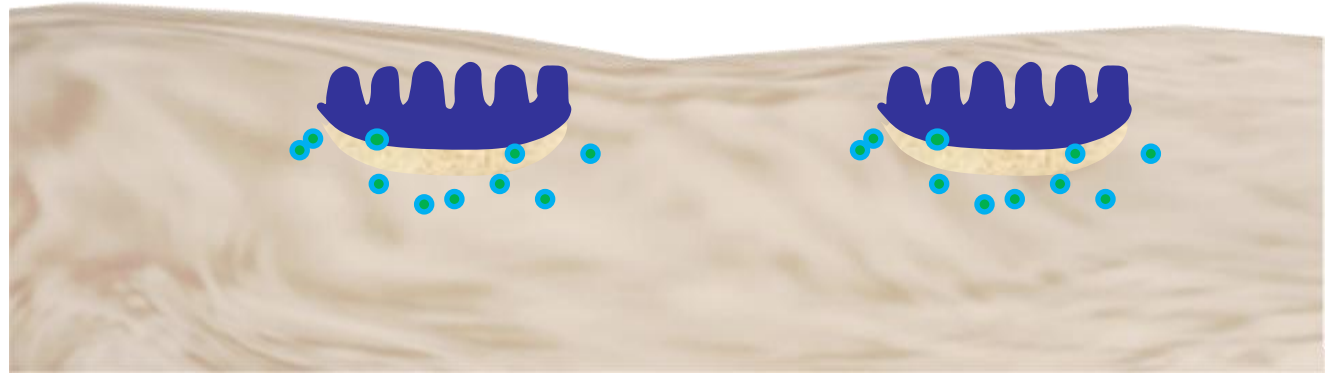
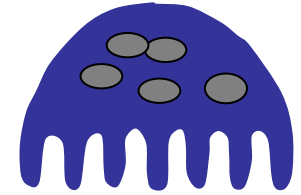
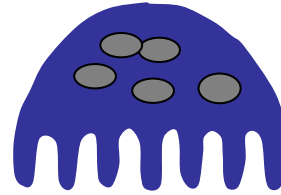
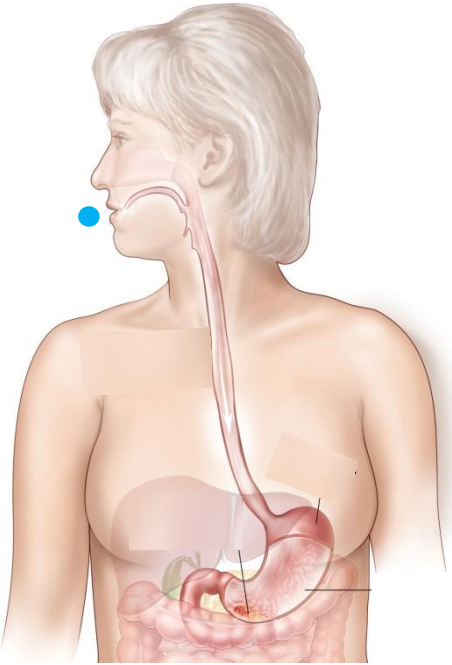
Διφωσφονικά: Φαρμακοκινητική



- Ταχύς χρόνος ημίσειας ζωής
- Δεν κυκλοφορούν μεταβολίτες
- Βραδεία αποδέσμευση από το οστό



Μηχανισμός δράσης των διφωσφονικών



**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ
ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΜΕ ΤΑ
ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ**



Οστεονέκρωση γνάθου



Άτυπα κατάγματα



Καρκίνος οισοφάγου ?

UK General Practice Research Database

Green J, et al. *BMJ* 2010 ; 341 : c4444 .

RR: 1,30 (95% CI 1,02 – 1,66), p=0,02



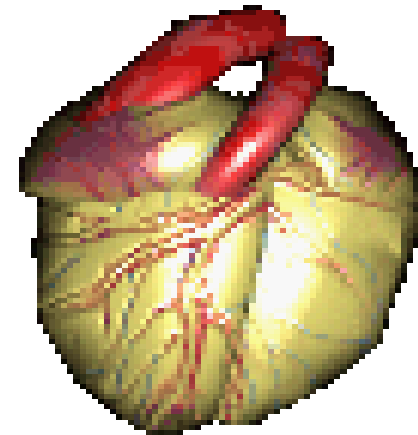
Κολπική μαρμαρυγή ?

HORIZON-PFT study: Ζολεδρονικό (Aclasta):

3ετής κλινική μελέτη στην οστεοπόρωση

Συχνότητα: 1,3% ($p < 0,001$ vs placebo)

Black DM, et al. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.



ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ (ADT) ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



**Η θεραπεία του ανδρογονικού αποκλεισμού
είναι μία κεντρική στρατηγική στην αντιμετώπιση
του καρκίνου του προστάτη**

American Cancer Society. Prostate cancer detailed guide 2008

ΣΤΟΧΟΣ:

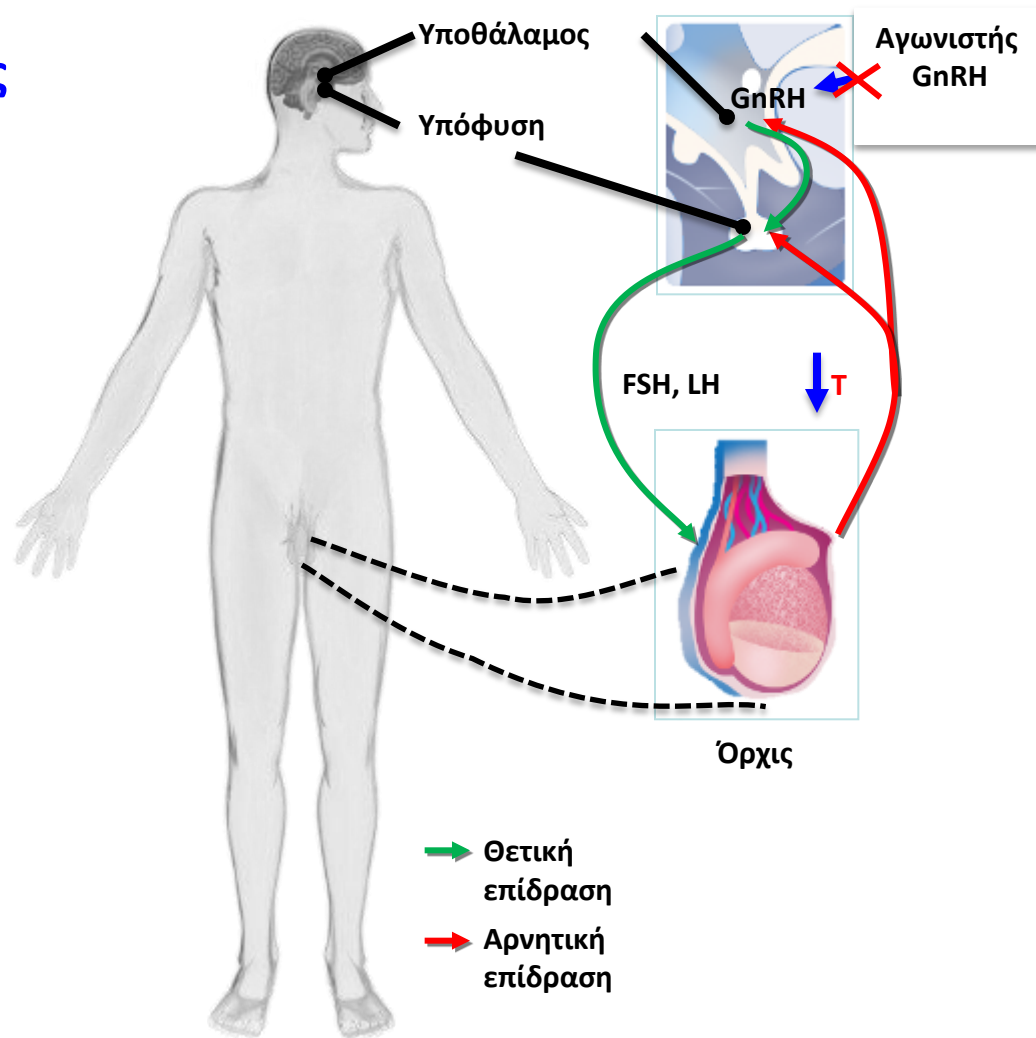
**Η μείωση των επιπέδων των ανδρογόνων
για να προληφθεί η εξάπλωση των
προστατικών καρκινικών κυττάρων**

Η χορήγηση LHRH ανάλογων διαρρηγνύουν τον κύκλο ανατροφοδότησης των ανδρογόνων

Οι αγωνιστές και οι ανταγωνιστές της GnRH επηρεάζουν τον κύκλο ανατροφοδότησης ανδρογόνων, με αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων

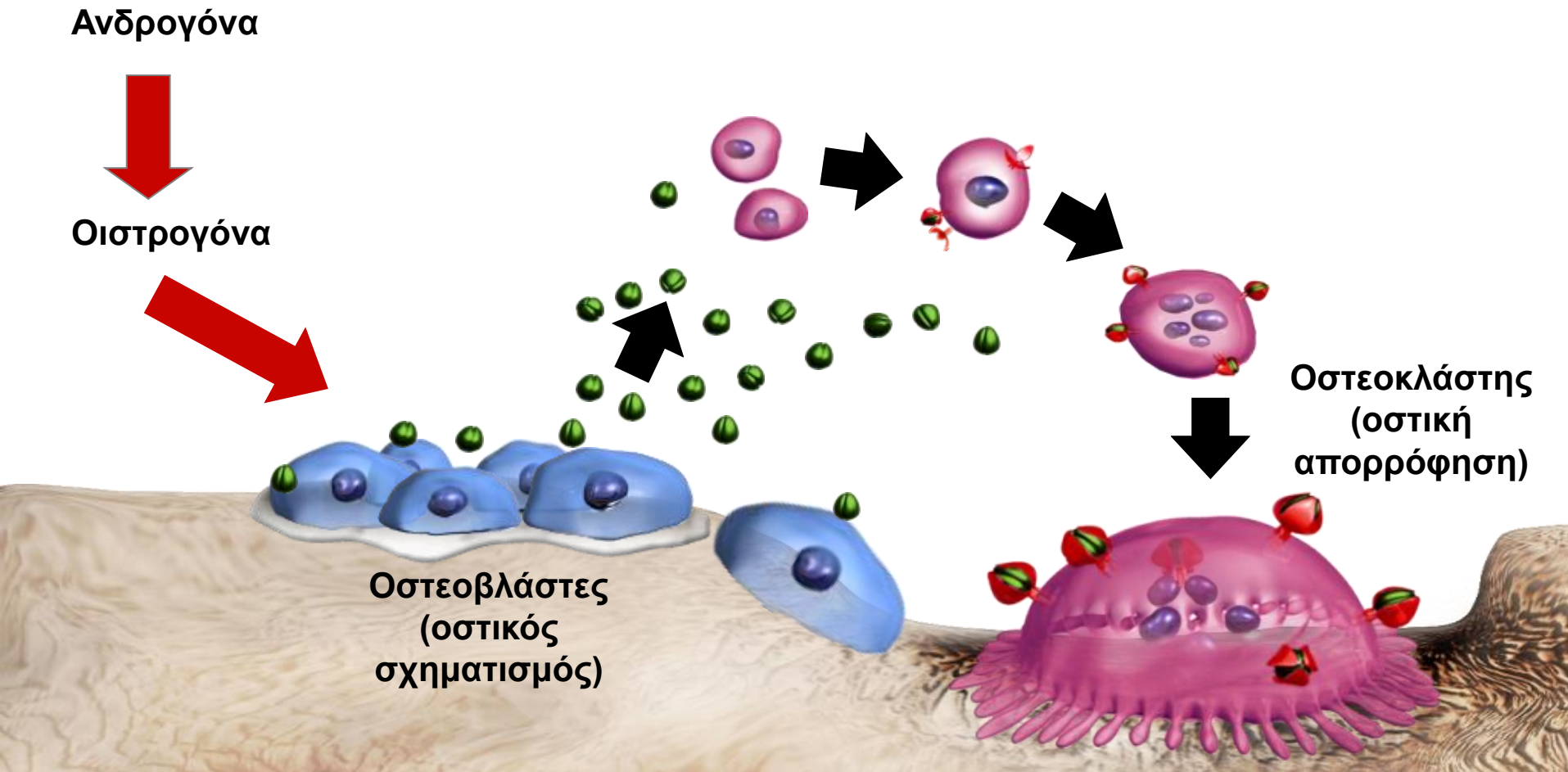


Η ελάττωση των ανδρογόνων (όπως και των οιστρογόνων) επιταχύνει την οστεοκλαστική λειτουργία και τελικά οδηγεί σε απώλεια οστικής μάζας

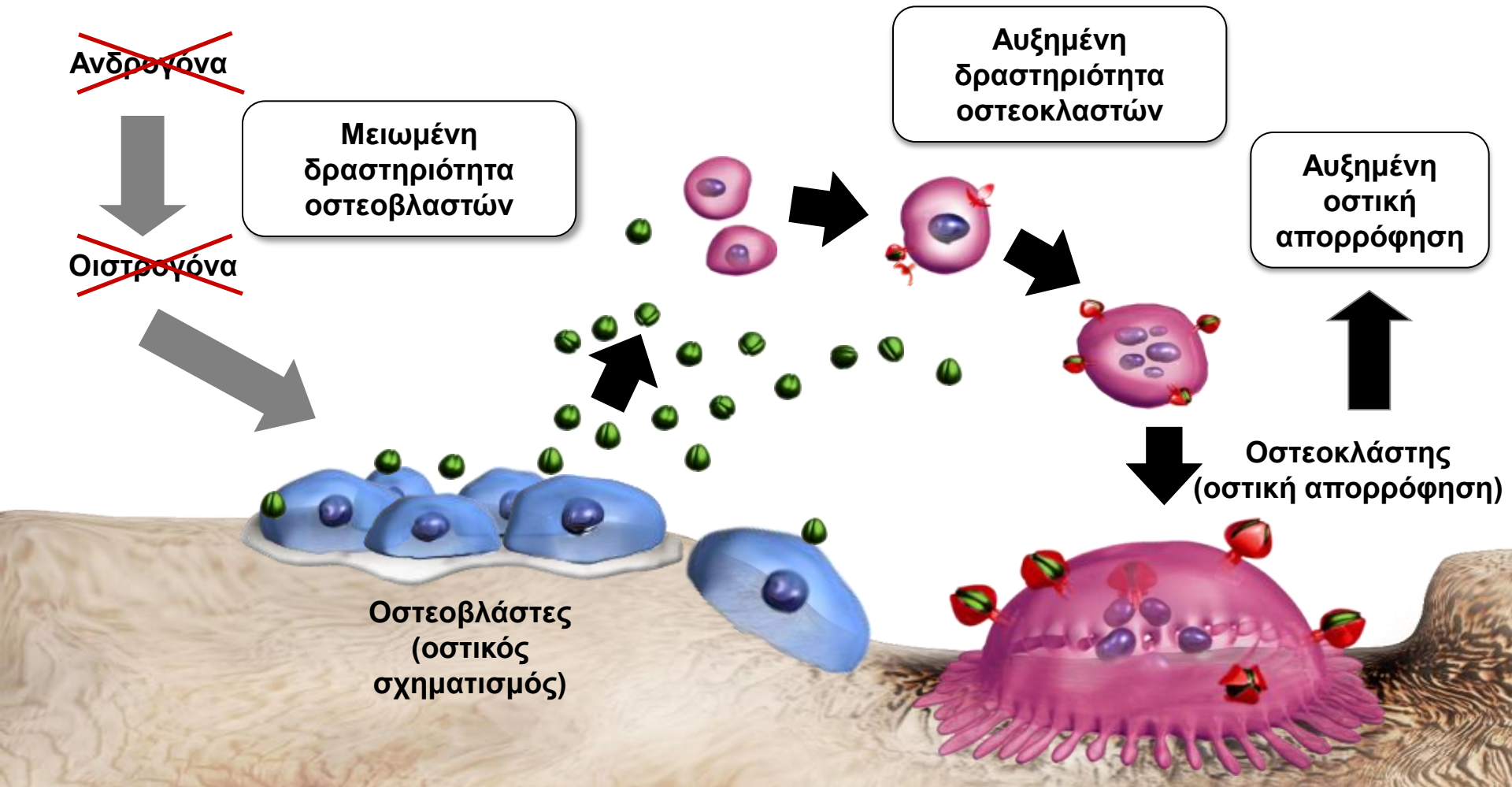


FSH: ωοθυλακιότροπος ορμόνη, GnRH: εκλυτική ορμόνη γοναδοτροπινών, LH: ωχρινότροπος ορμόνη, T: τεστοστερόνη

Τα ανδρογόνα είναι ένας βασικός μεσολαβητής του οστικού σχηματισμού



Η ADT μειώνει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και αυξάνει την οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες



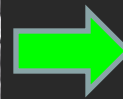
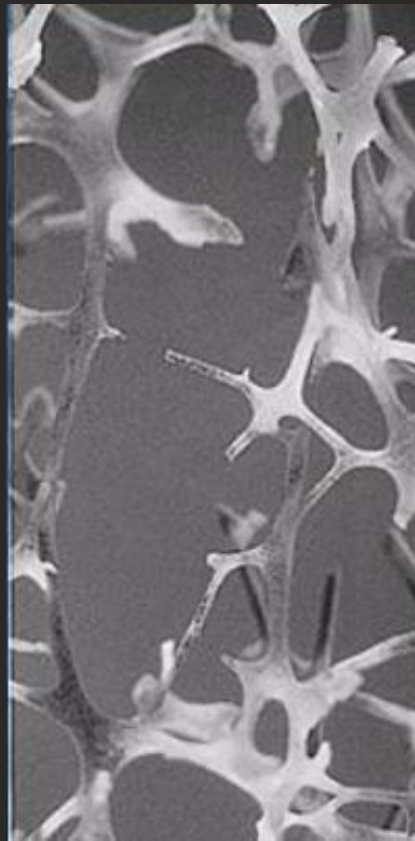
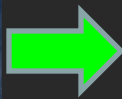
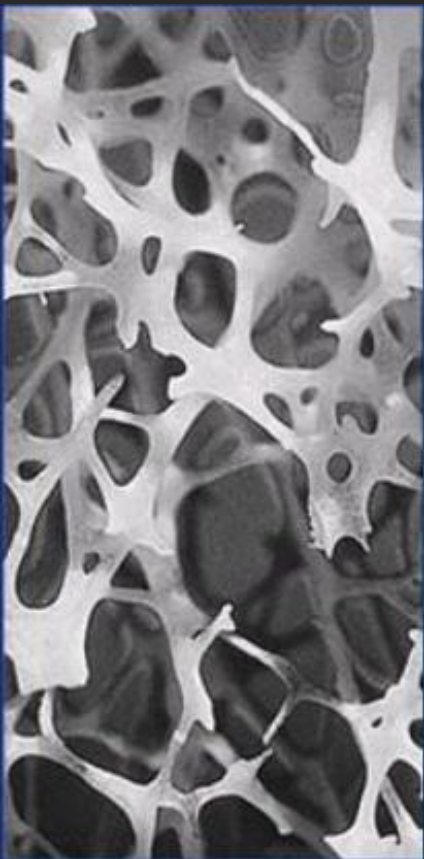
Η οστική απώλεια που προκαλείται από την ADT είναι ταχεία και κλινικά σημαντική



1. Higano CS. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:24–34. 2. Eastell R et al. *J Bone Miner Res* 2006;21:1215–23. 3. Maillefert et al. *J Urol* 1999;161:1219–22. 4. Gnant M et al. *Lancet Oncol* 2008;9:840–9. 5. Shapiro CL et al. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–11.

ADT: θεραπεία αποστέρησης ανδρογόνων, AI: αναστολέας αρωματάσης, GnRH: εκλυτική ορμόνη γοναδοτροπινών

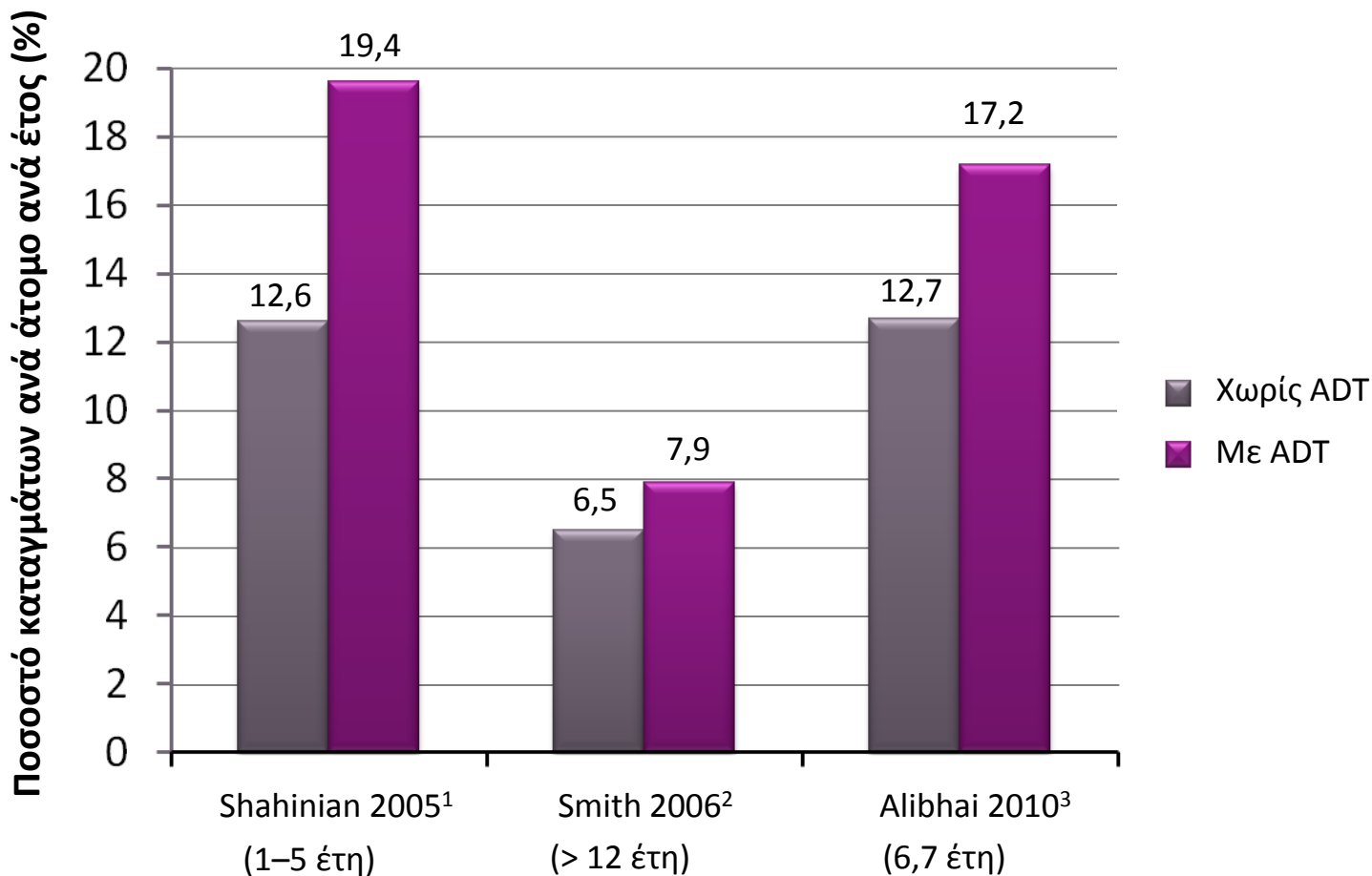
Η μακροχρόνια οστική απώλεια οδηγεί σε οστεοπορωτικά κατάγματα



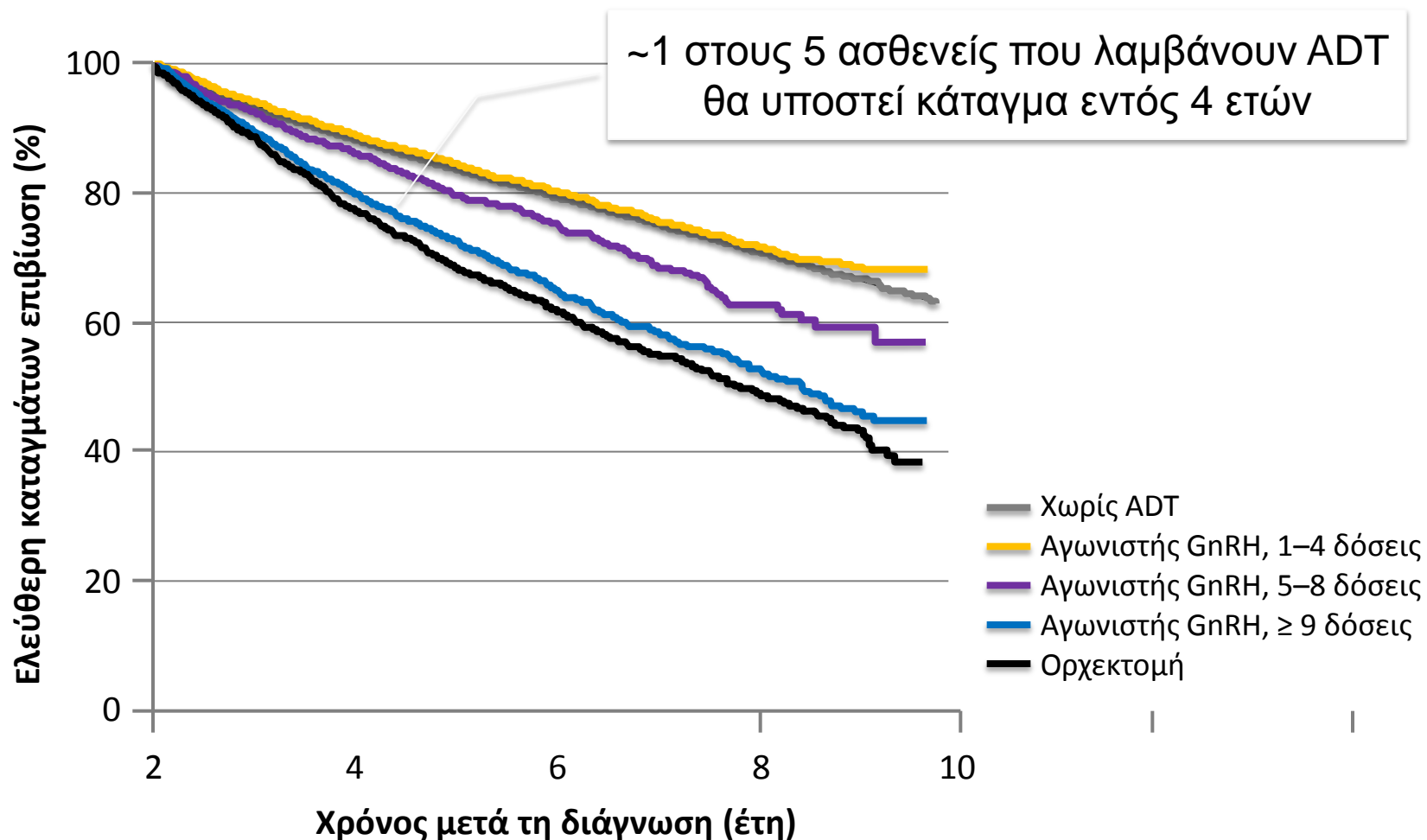
1 στους 5 ασθενείς
με καρκίνο του προστάτη
που λαμβάνουν ADT
θα υποστεί ένα κάταγμα
εντός 4 ετών
από την αρχική διάγνωση

Shahinian VB *et al.* *N Engl J Med* 2005;352:154–64.

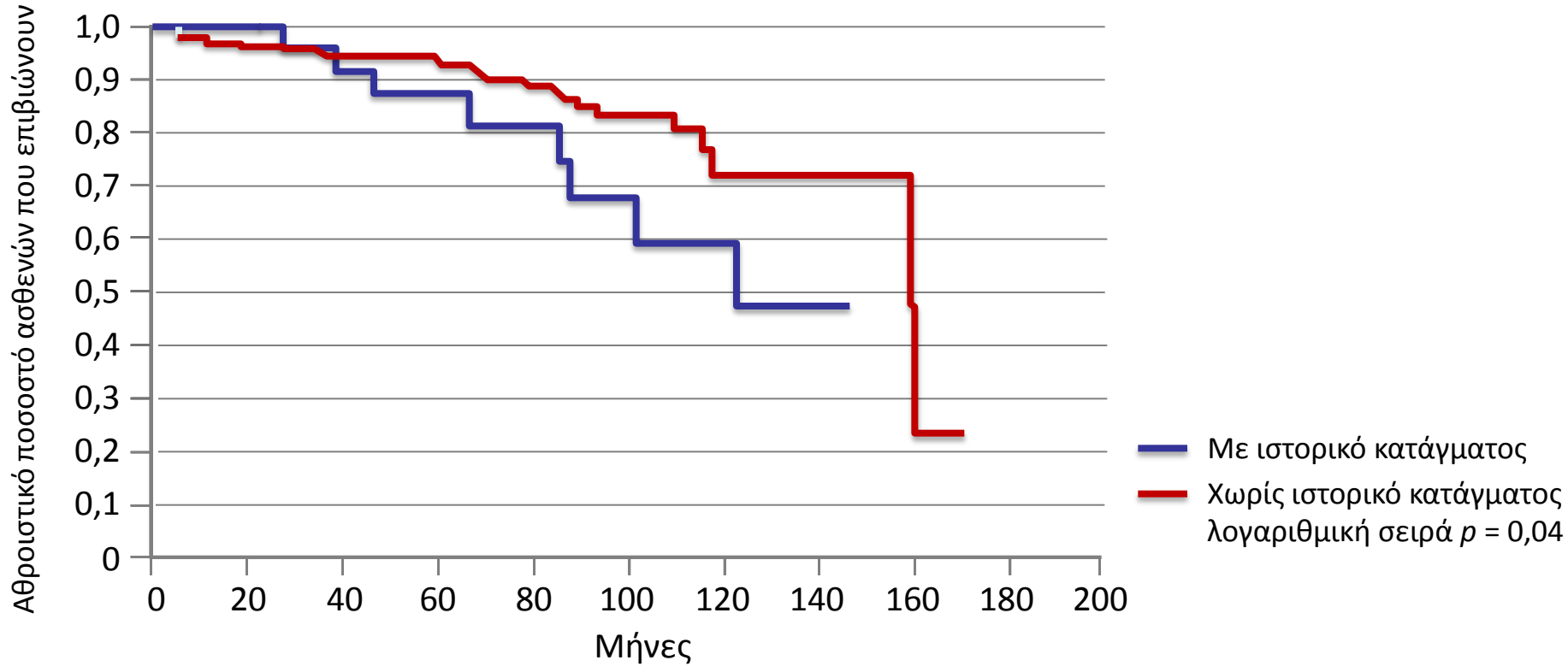
Η ADT αυξάνει σταθερά τον κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη



Ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων αυξάνεται με τη μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης της ADT



Τα κατάγματα σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη

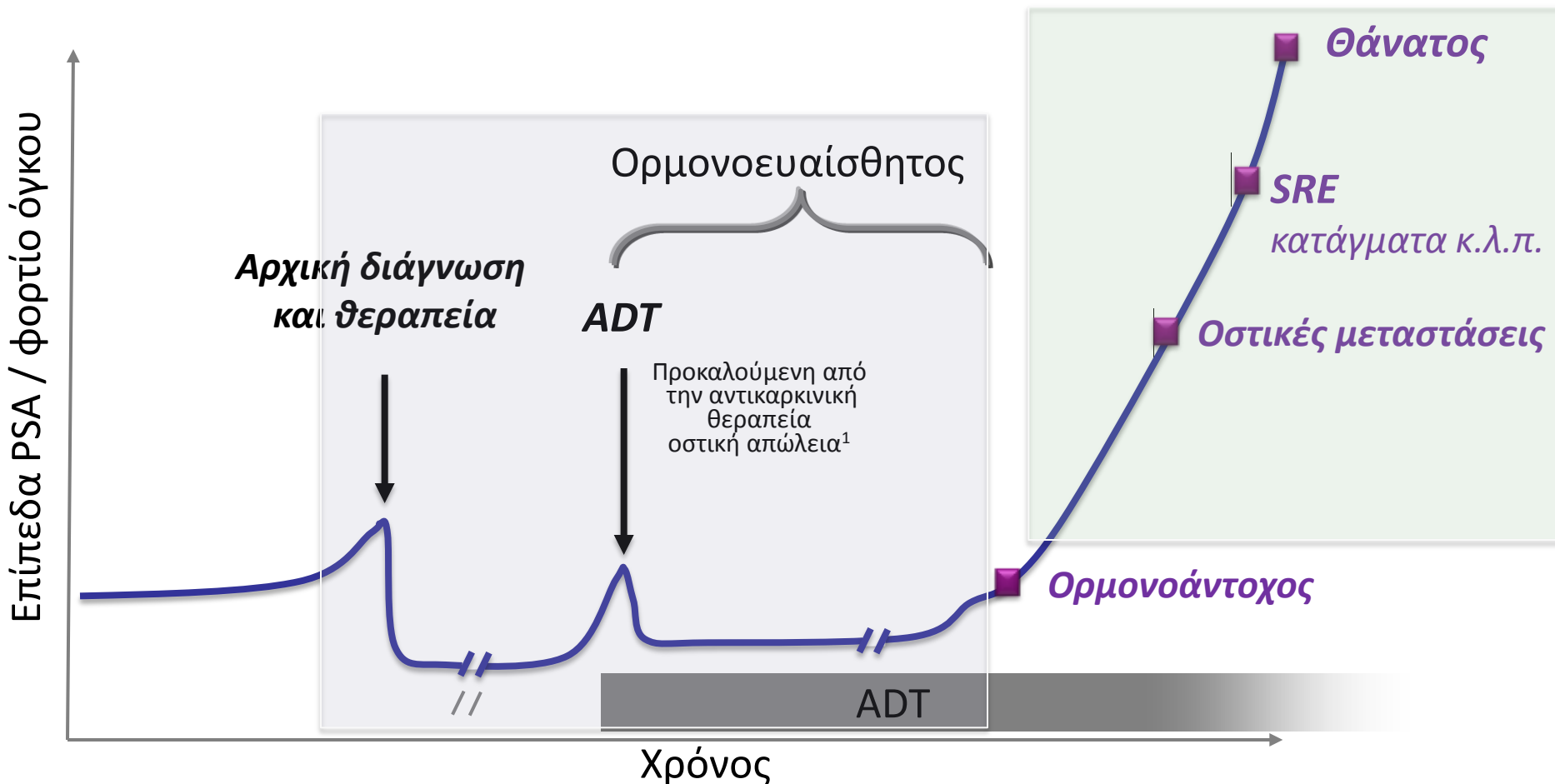


Τα οστεοπορωτικά κατάγματα αποτελούν ένα σοβαρό πρόβλημα:

—Σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα, ανικανότητα, μειωμένη ποιότητα ζωής και πρόωρο θάνατο

ΜΕΙΩΝΟΝΤΑΣ ΤΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑ ΟΦΕΛΗ ΤΟΥ ADT

Ο σκελετός προσβάλλεται σε όλη τη διάρκεια της πορείας του καρκίνου του προστάτη



Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες

EAU Guidelines on Prostate Cancer 2010

<http://www.uroweb.org/?id=218&gid=3>

Πριν από την έναρξη ADT

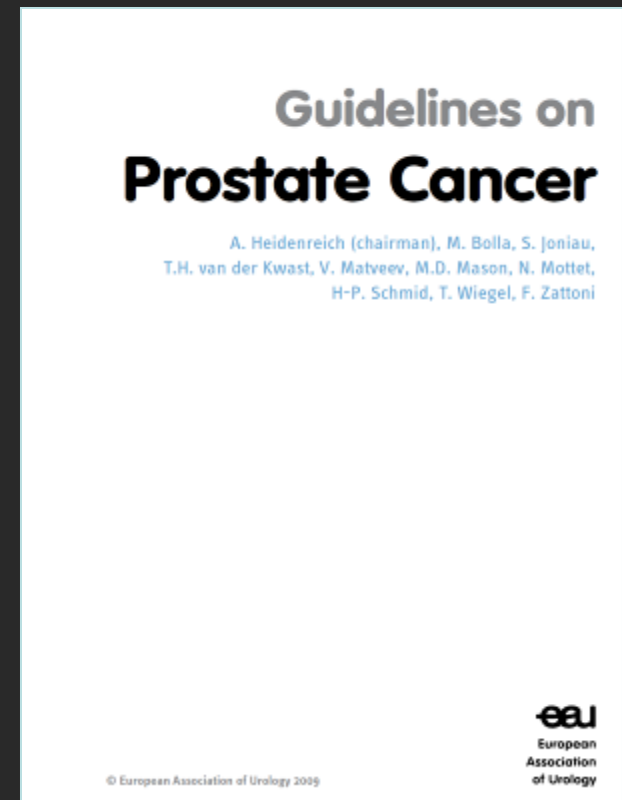
➤ Ενθαρρύνετε τους ασθενείς για αλλαγές στον τρόπο ζωής:

- αύξηση της σωματικής δραστηριότητας
- διακοπή του καπνίσματος
- μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ
- απόκτηση φυσιολογικού βάρους

➤ Αξιολογείτε την BMD με DXA και

- χορηγείτε προληπτική θεραπεία όταν:

- ✓ T-score $\leq -2,5$
- ✓ T-score < -1 και παρουσία παραγόντων κινδύνου



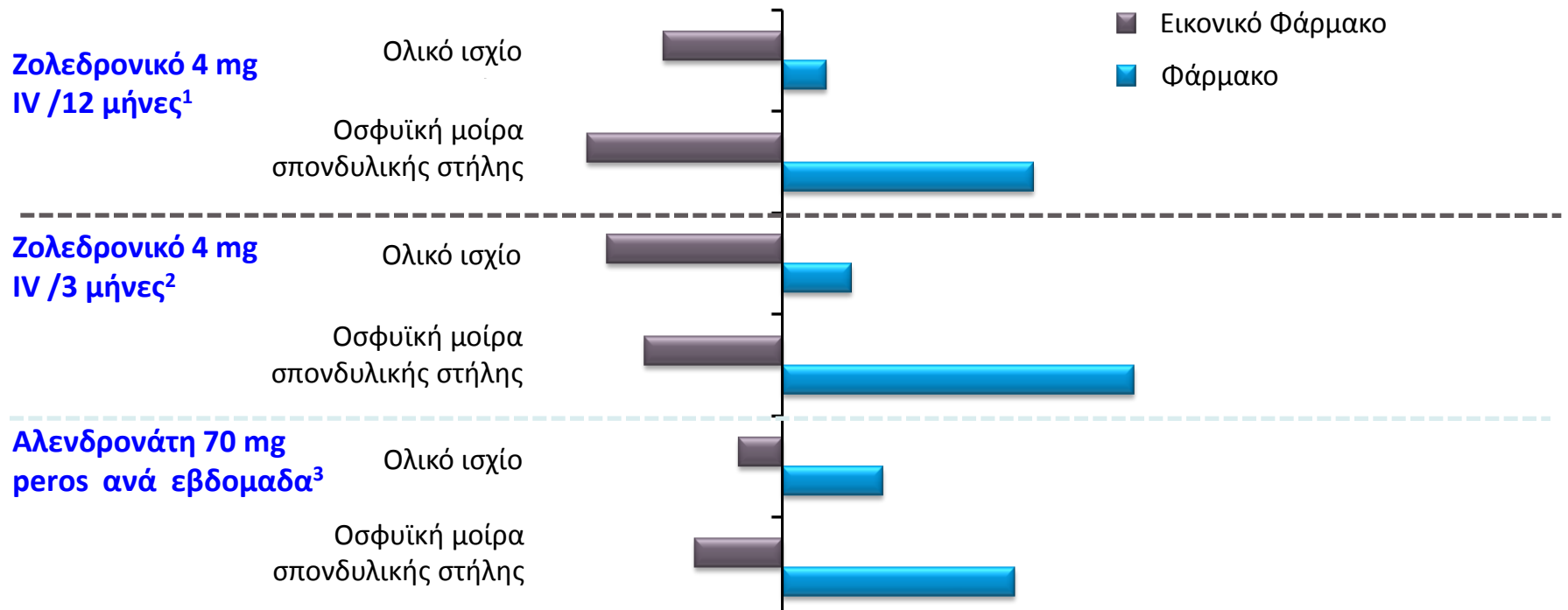
Το προηγούμενο κάταγμα και η χαμηλή τεστοστερόνη
είναι οι ισχυρότεροι προγνωστικοί δείκτες
εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος του ισχίου

Παράγοντας κινδύνου	Διορθωμένη αναλογία κινδύνου για την BMD (95% CI)
Προηγούμενο κάταγμα σε ηλικία > 50 ετών	1.62 (1.30–2.01)
Χαμηλή τεστοστερόνη - για κάταγμα ισχίου - για άλλο μη σπονδυλικό κάταγμα	1.88 (1.24–2.82) 1.32 (1.03–1.68)
Κάπνισμα (επί του παρόντος)	1.60 (1.27–2.02)
Χαμηλός ή υψηλός δείκτης μάζας σώματος, kg/m ² 20 έναντι 25 30 έναντι 25	1.42 (1.23–1.65) 1.00 (0.82–1.21)
Χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για > 3 μήνες	2.25 (1.60–3.15)
Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ	1.70 (1.20–2.42)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	1.73 (0.94–3.20)

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΛΗΨΗ

- Ασβέστιο 1.200–1.500 mg και βιταμίνη D 800–1.000 IU/ημέρα
- Αντιοστεοκλαστικά φάρμακα
 - ✓ Διφωσφονικά
 - ✓ SERMs
 - ✓ Denosumab

Τα διφωσφονικά προλαμβάνουν την οστική απώλεια (BMD) στον καρκίνο του προστάτη



Ωστόσο, δεν υπάρχουν αποδείξεις μείωσης των καταγμάτων ούτε με τα διφωσφονικά ούτε με τα SERMs για αυτό και δεν έχουν σχετική ένδειξη

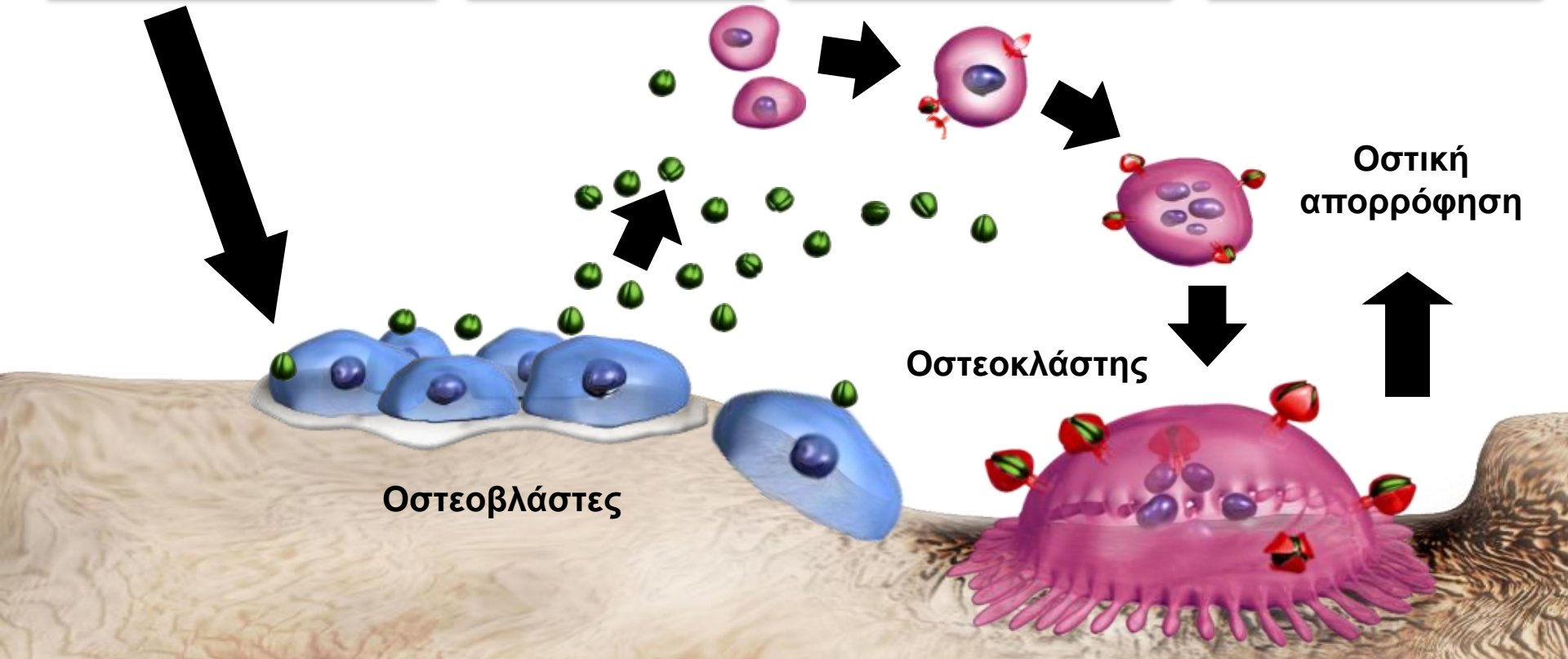
Η προκαλούμενη από την ADT οστική απώλεια γίνεται μέσω της οδού RANK / συνδέτη του RANK

Καταστολή από την ADT των ορμονών του φύλου

Υπερέκφραση του συνδέτη του RANK

Αυξημένη δραστηριότητα οστεοκλαστών

Αυξημένη οστική απορρόφηση

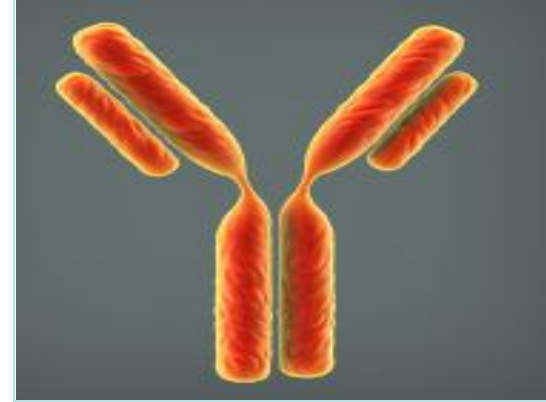


= RANK, = Συνδέτης του RANK

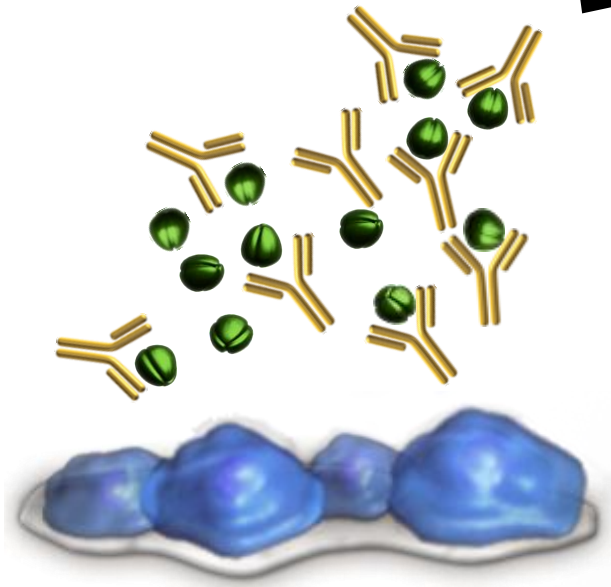
ADT: θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού,

RANK: ενεργοποιητής υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κ Β

Το denosumab αναστέλλει τη δράση του συνδέτη του RANK



Denosumab

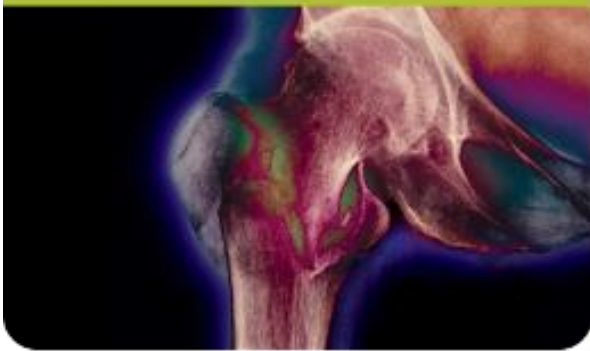


Οστεοβλάστες

- Υ Πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα
- Υ Συνδέεται με ακρίβεια με τον συνδέτη του RANK
- Υ Αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών
 - οστική απορρόφηση
 - οστική μάζα και ισχύς

Ο RANK Ligand έχει ρόλο-κλειδί στην οστεοπόρωση και άλλες παθήσεις με οστική απώλεια και καταστροφή

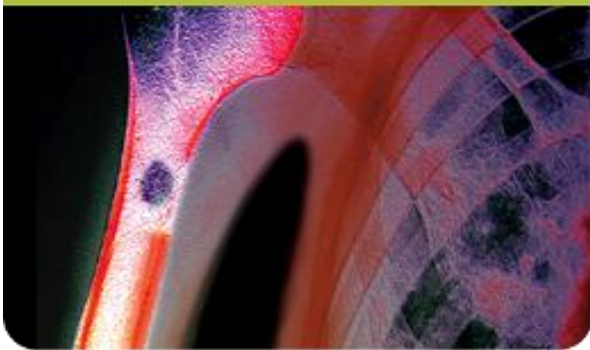
Μεταμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση



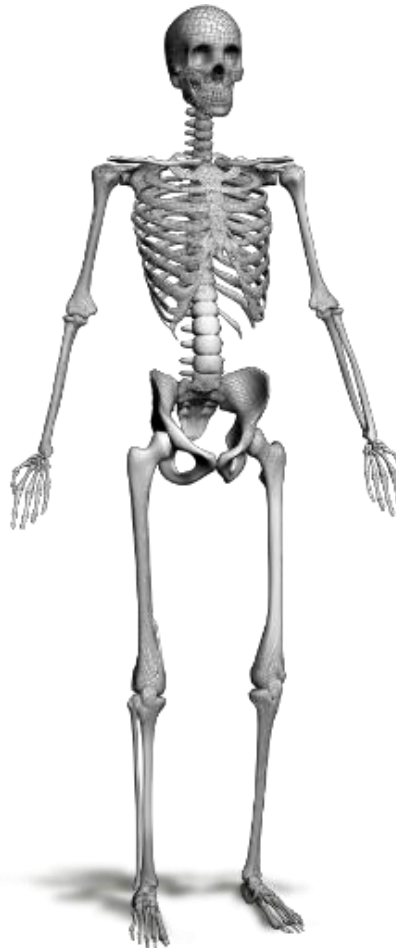
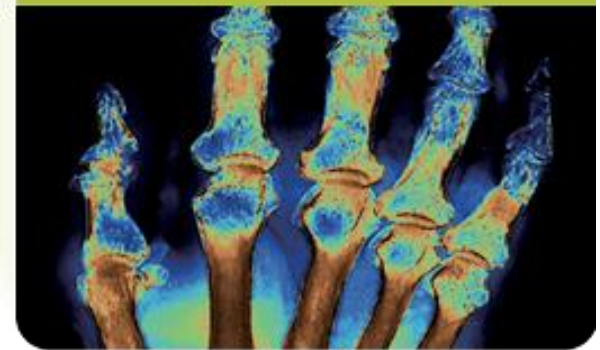
Φαρμακευτική οστική απώλεια



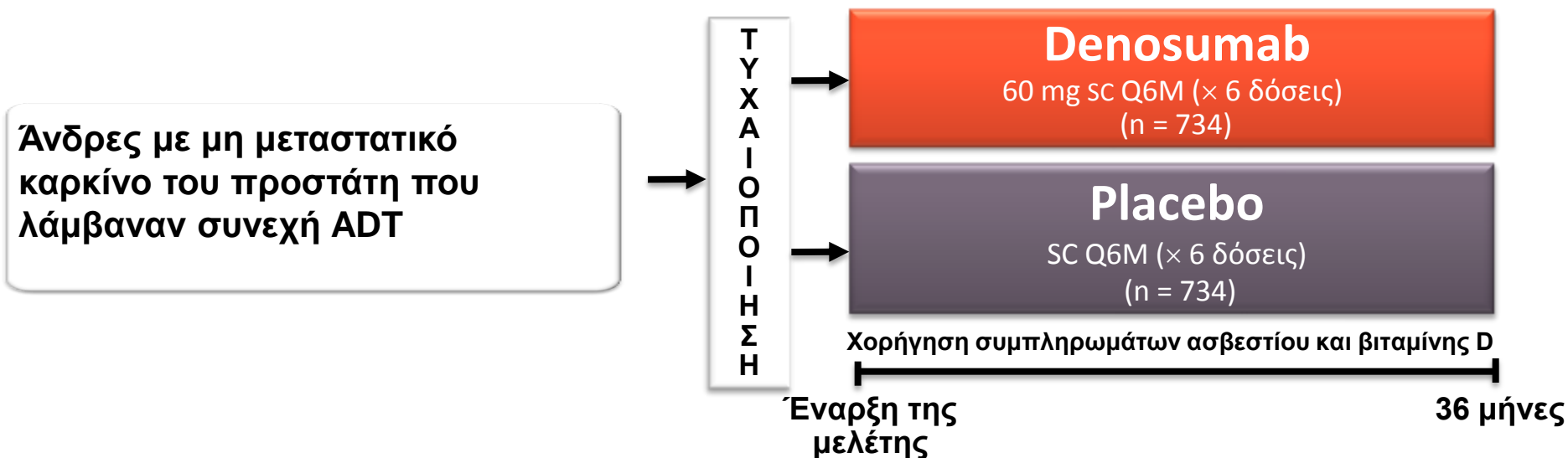
Νεοπλασματική οστική καταστροφή



Οστικές διαβρώσεις της ΡΑ

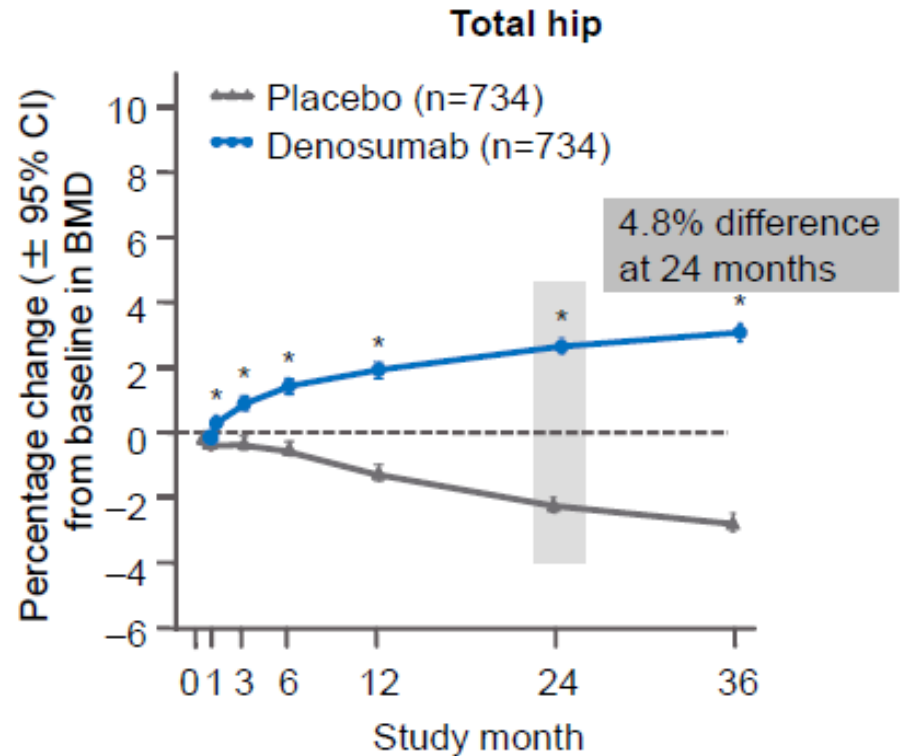
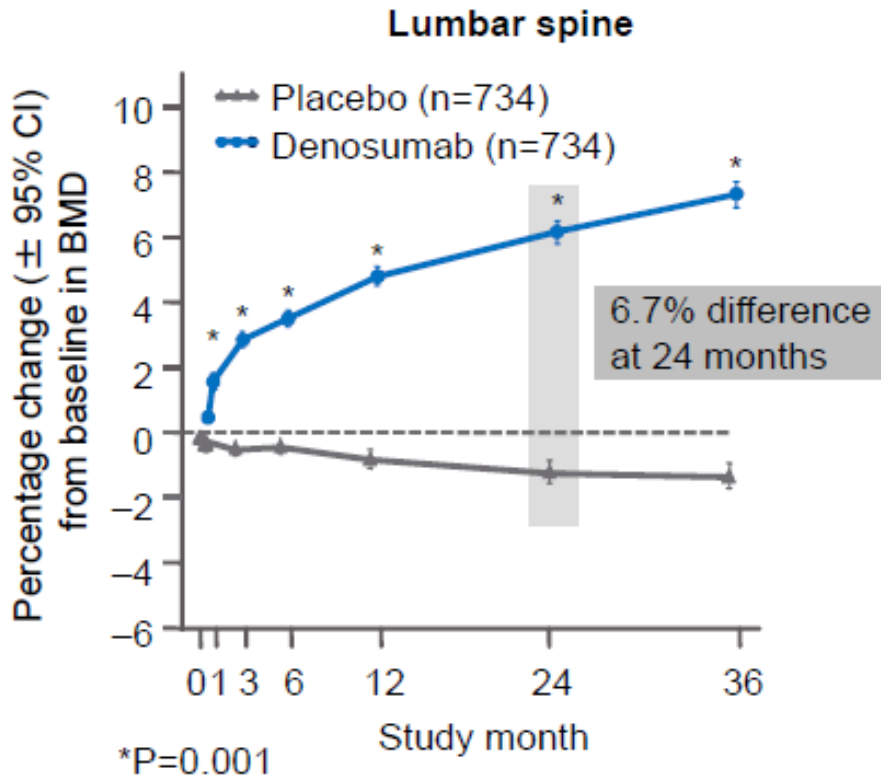


Η αποτελεσματικότητα του Denosumab σε άνδρες που λαμβάνουν ADT για τον καρκίνο του προστάτη



- Άνδρες ηλικίας ≥ 70 ετών
- Άνδρες ηλικίας < 70 ετών με έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου:
 - ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος
 - T-score της BMD κατά την έναρξη της μελέτης $< -1,0$
- Άνδρες ADT για ≥ 12 μήνες που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή

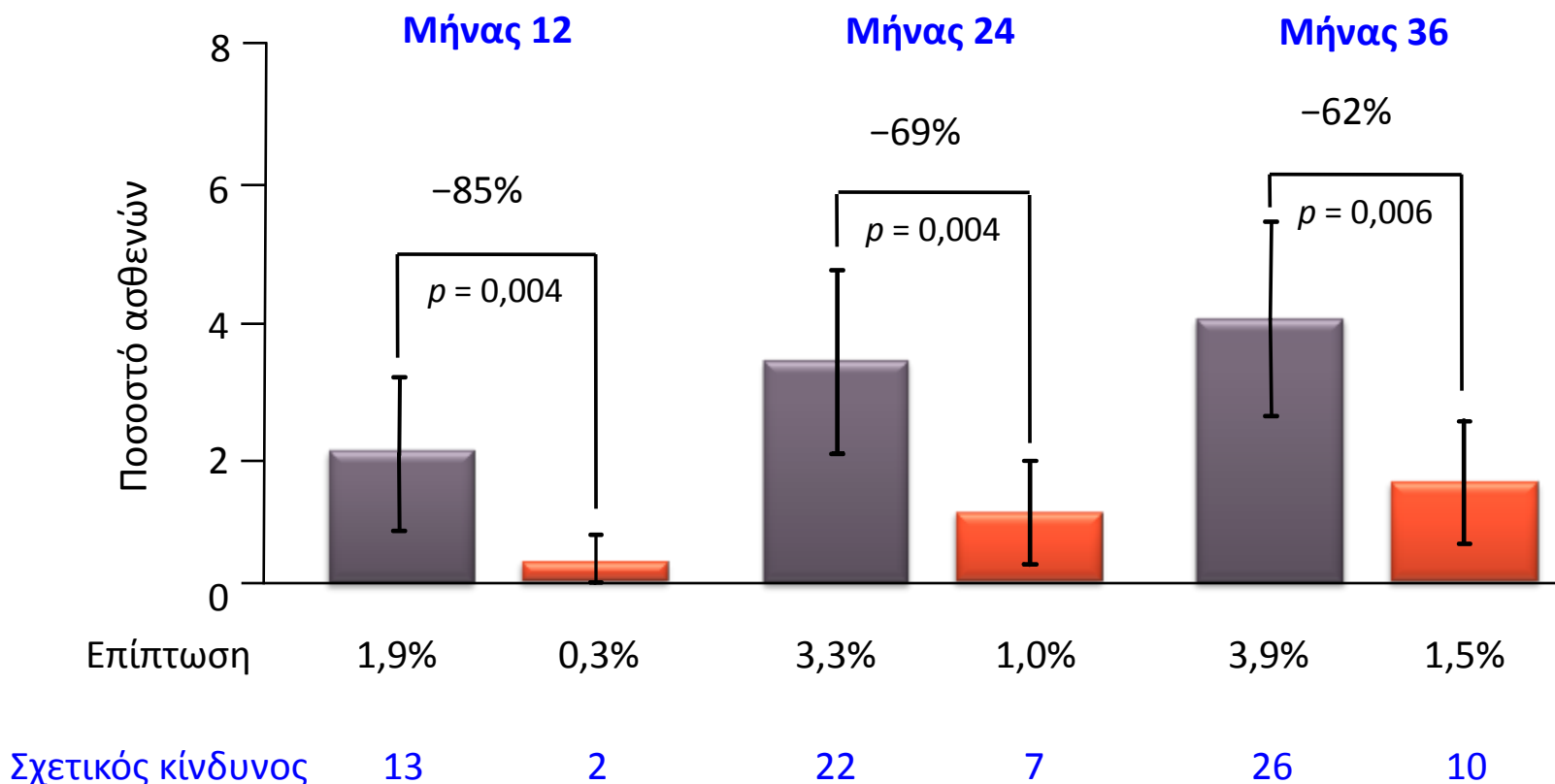
Το denosumab αύξησε σημαντικά τη BMD σε σύγκριση με το placebo στους 24 μήνες



Η αύξηση της BMD ήταν σημαντική σε όλες τις μετρηθείσες θέσεις ($p \leq 0,001$)

Το denosumab μείωσε σημαντικά την επίπτωση νέων σπονδυλικών καταγμάτων

■ Εικ. φάρμακο (n = 673) ■ Denosumab (n = 679)



Τα ποσοστά εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στο denosumab και στο placebo

Ανεπιθύμητες ενέργειες (σε ≥ 5% των ασθενών), n (%)	Εικονικό Φάρμακο (n = 725)	Denosumab (n = 731)
Οποιαδήποτε	627 (86,5)	638 (87,3)
Αρθραλγία	80 (11,0)	92 (12,6)
Οσφυαλγία	74 (10,2)	81 (11,1)
Δυσκοιλιότητα		73 (10,0)
Πόνος σε κάποιον		6 (9,0)
Υπέρταση		5 (7,0)
Περιφερικό		4 (5,5)
Ρινοφαρυγγίτις		4 (5,5)
Κόπωση		4 (5,5)
Ζάλη		41 (5,6)
Μυοσκελετικός πόνος	26 (3,6)	41 (5,6)
Διάρροια	39 (4,4)	40 (5,5)
Εξάψεις	32 (4,4)	38 (5,2)
Λοίμωξη της ουροποιητικής οδού	32 (4,4)	37 (5,1)

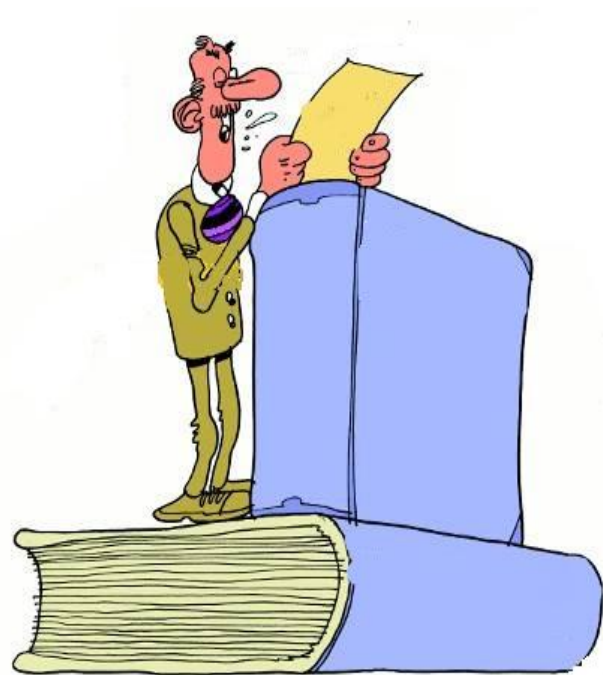
**Με το denosumab
δεν παρατηρήθηκαν
λοιμώξεις,
νεφρική δυσλειτουργία,
ανοσολογική ανταπόκριση
αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης**

Το Denosumab (60mg ΥΔ ανά 6 μήνες – PROLIA) σε άνδρες με ADT

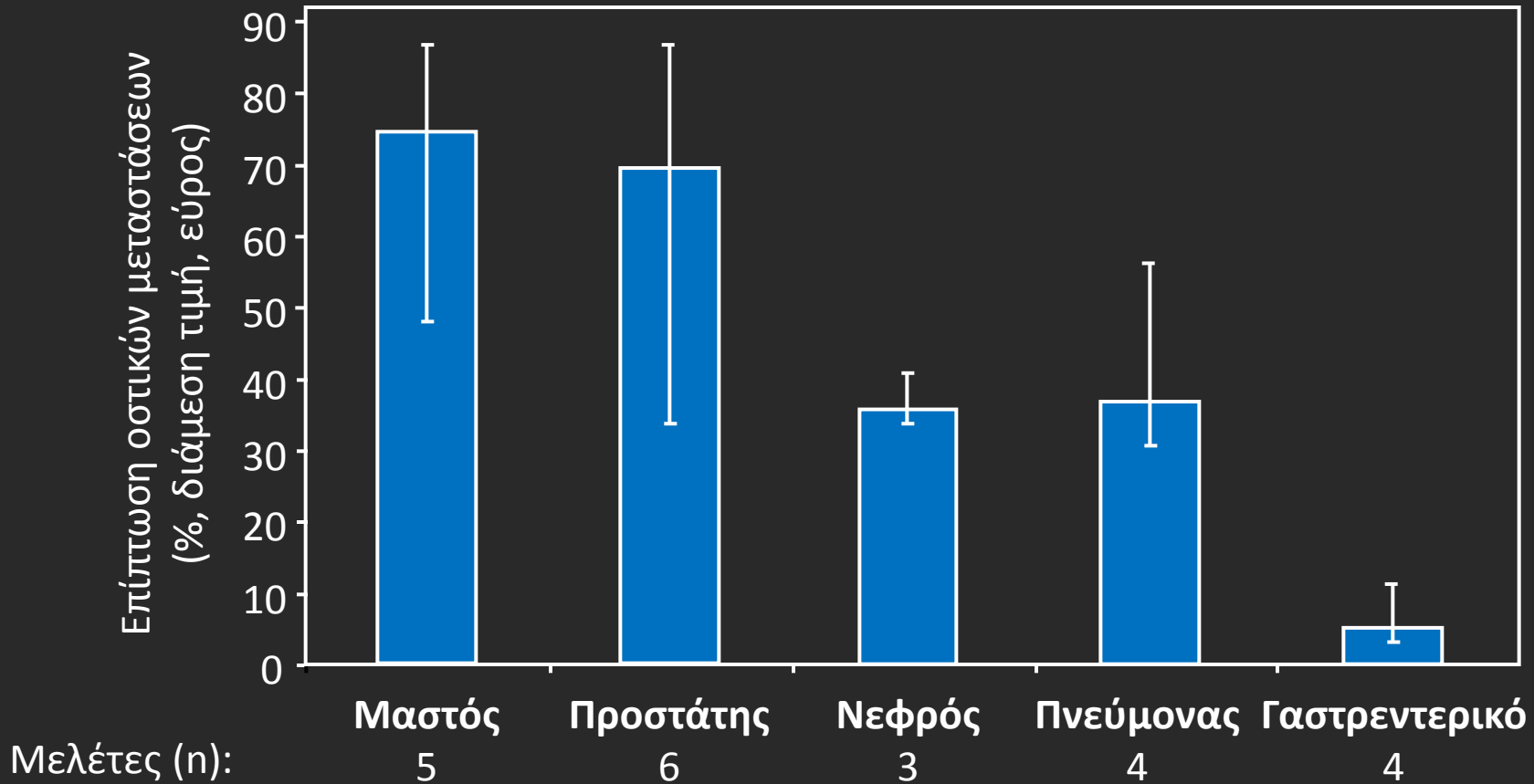
- Βελτιώνει την οστική πυκνότητα
- Μειώνει την επίπτωση οστεοπορωτικών καταγμάτων
- Δεν παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχει εγκριθεί στην ΕΕ για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας (CTIBL) σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού (ADT)

ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

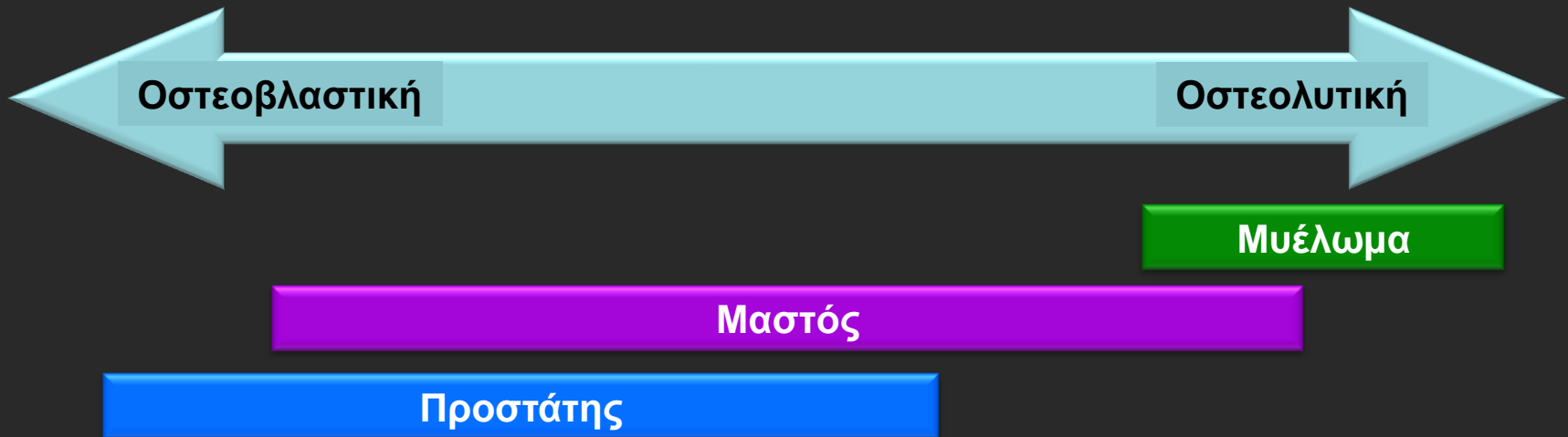


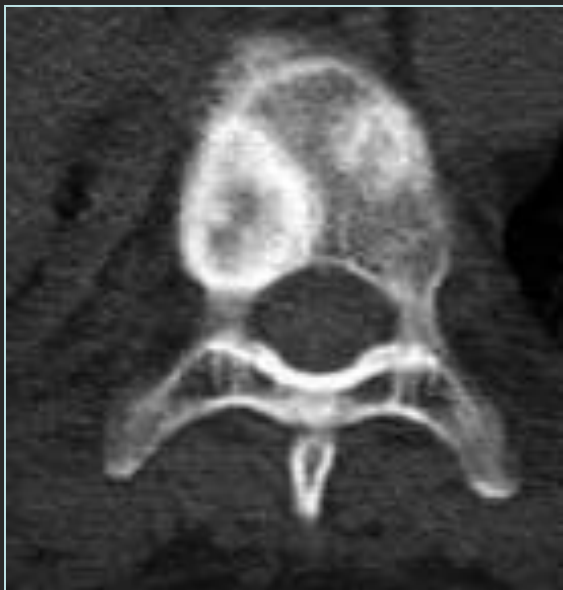
Ποσοστά οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο



Οστικές βλάβες που προκαλούνται από τη μετάσταση καρκινικών κυττάρων

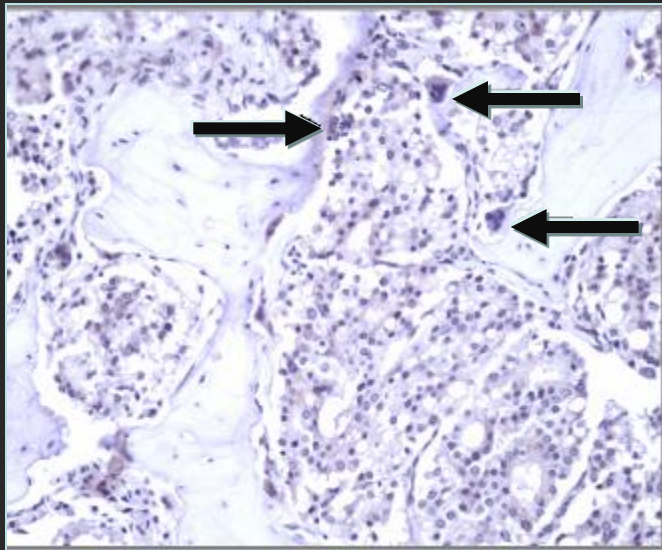
- Οστεοπορωτικές
- Οστεολυτικές
- Οστεοβλαστικές
- Μικτές



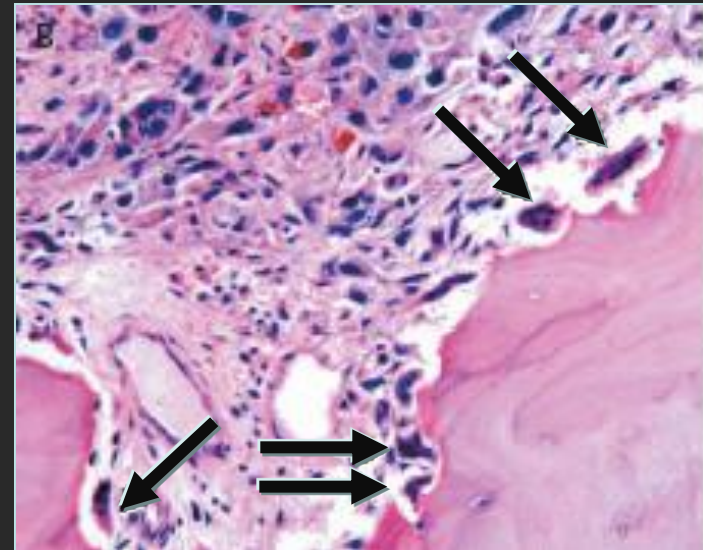


Οι οστικές βλάβες λόγω μεταστάσεων του καρκίνου του προστάτη είναι κυρίως οστεοβλαστικές.

Παρατηρούνται όμως περιοχές αυξημένης οστικής απορρόφησης μέσα στις οστεοβλαστικές βλάβες

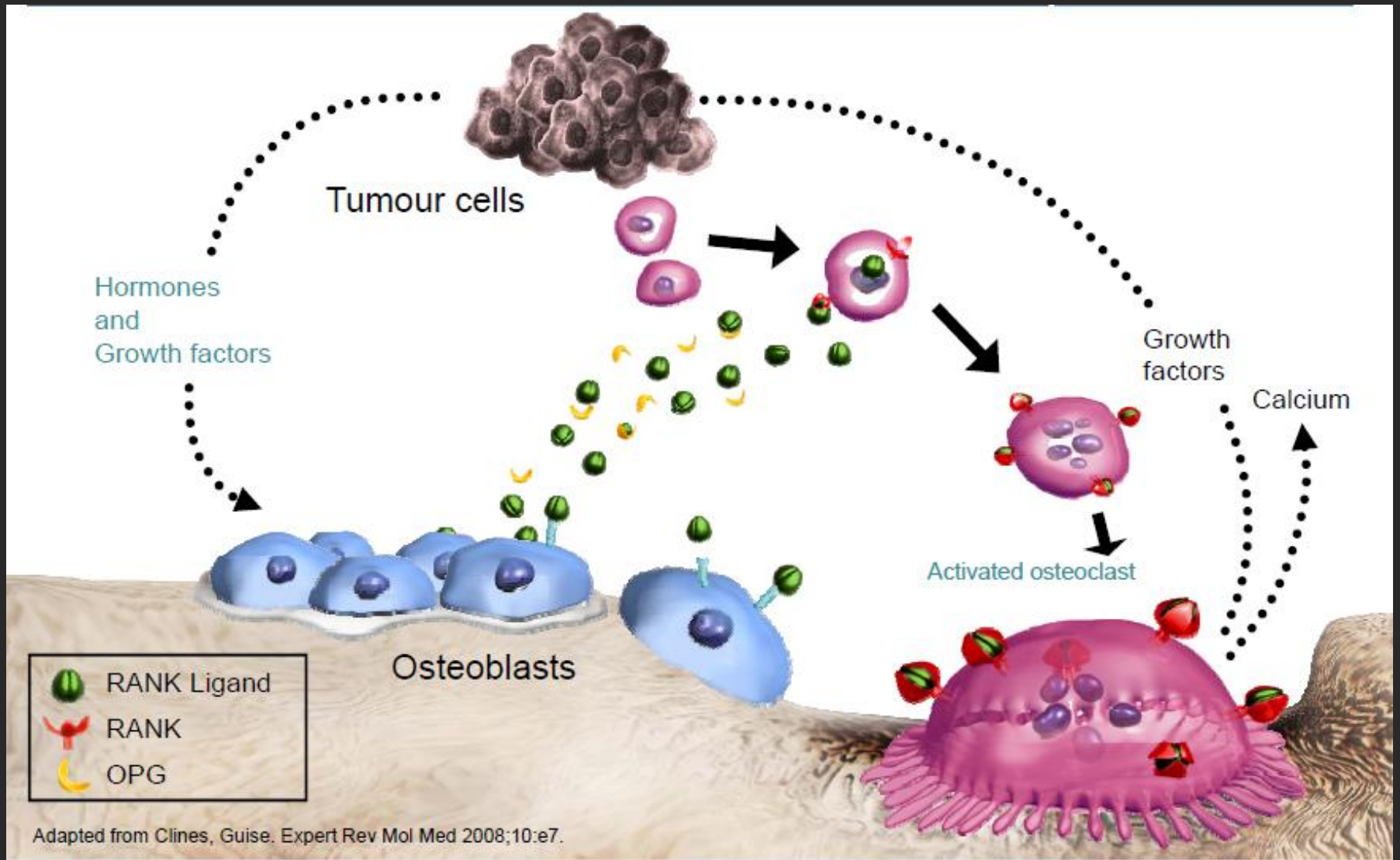


Οστεοβλάστες



Οστεοκλάστες

Παθολογική φυσιολογία οστικών βλαβών



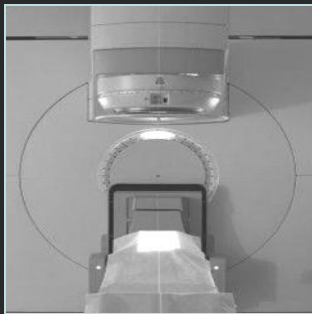
Adapted from Clines, Guise. Expert Rev Mol Med 2008;10:e7.

Κλινικές εκδηλώσεις

- Πόνος
- Κατάγματα
- Κλινικές εκδηλώσεις υπερασβεστιαμίας
- Συμπίεση Μυελού (νευρολογικές εκδηλώσεις)
- Διαταραχές αιμοποίησης

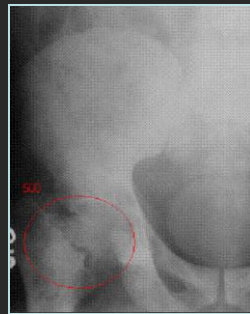
Οι οστικές μεταστάσεις του προστάτη μπορούν να προκαλέσουν σοβαρά σκελετικά συμβάματα (skeletal-related events - SREs)

SREs



**Ακτινοβολία
στα οστά**

33%



**Παθολογικό
κάταγμα**

25%



**Συμπίεση
νωτιαίου μυελού**

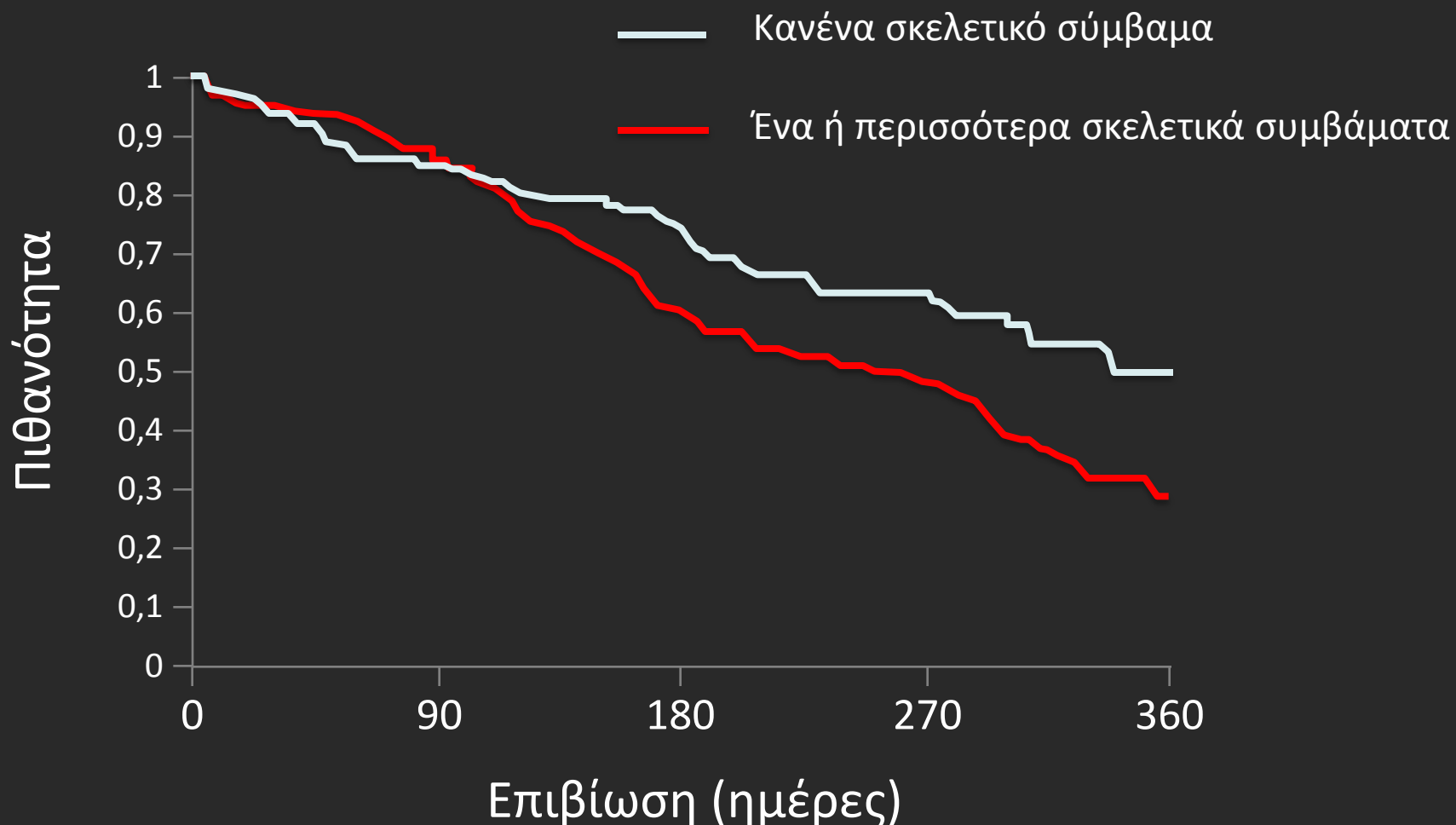
8%



**Χειρουργική
επέμβαση στα οστά**

4%

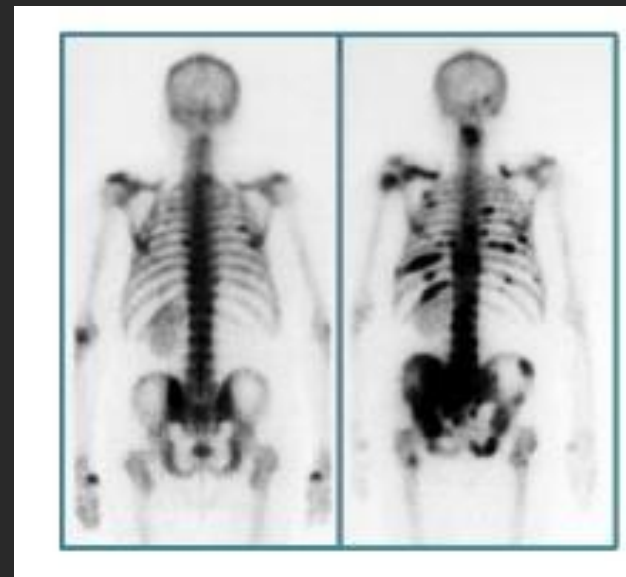
Τα SREs σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη



Διαγνωστικός έλεγχος (κυρίως επί πόνου)



Ακτινογραφίες



Σπινθηρογράφημα
οστών

MRI



Ασθενής 71 ετών με μεταστατικό καρκίνωμα προστάτου
υπό ανδρογονικό αποκλεισμό για 3 χρόνια με
φυσιολογικό PSA και βασανιστικό οσφυϊκό άλγος



+ 3 yrs



Αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων

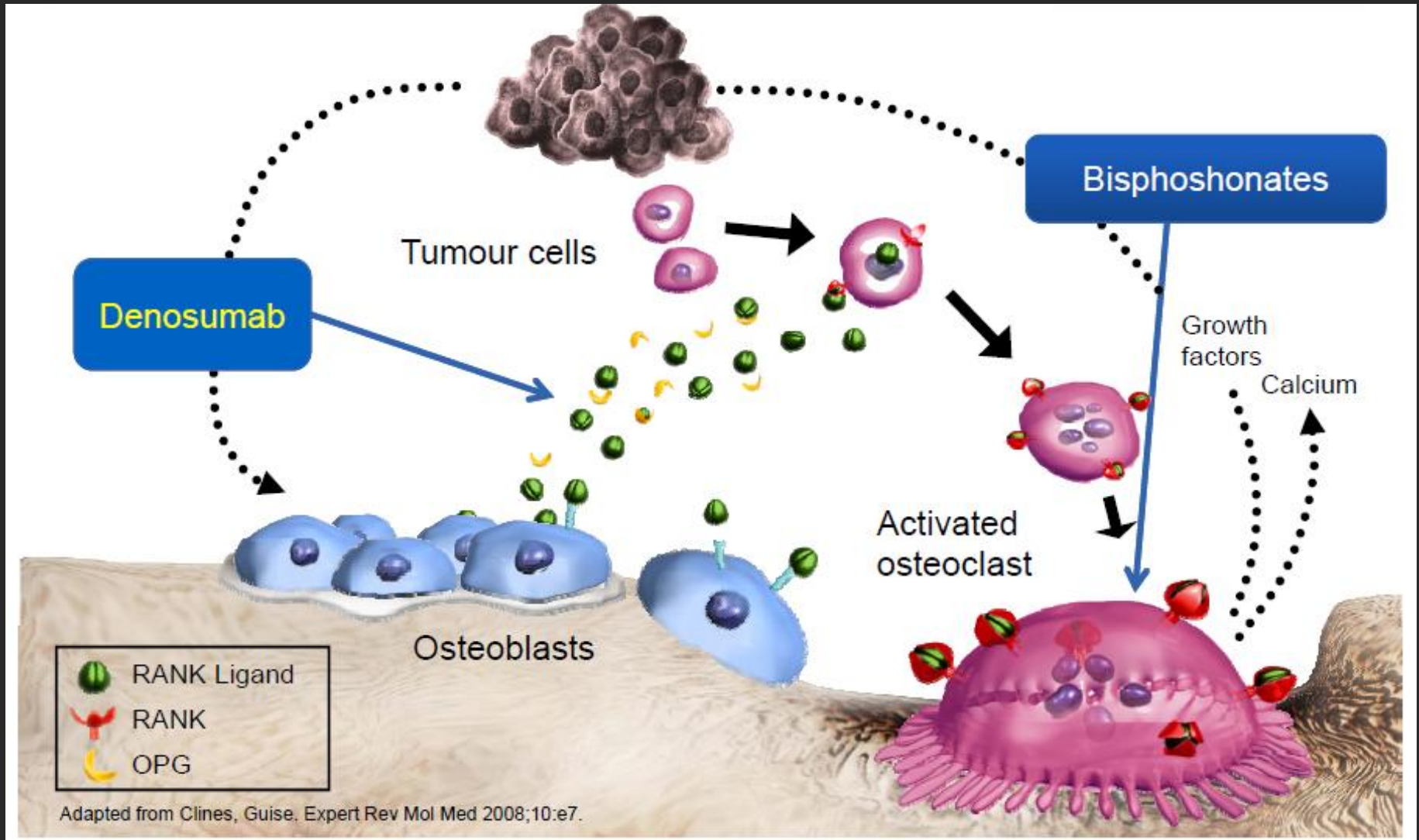
Κλασική θεραπεία

- Ακτινοθεραπεία / Ραδιοθεραπεία
- Χημειοθεραπεία
- Ορθοπεδικές επεμβάσεις
- Αναλγητικά

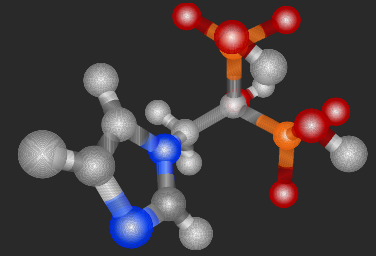
Αντιμετώπιση οστικών συμβαμάτων

- Αντιοστεοκλαστική θεραπεία
 - Διφωσφονικά
 - Denosumab

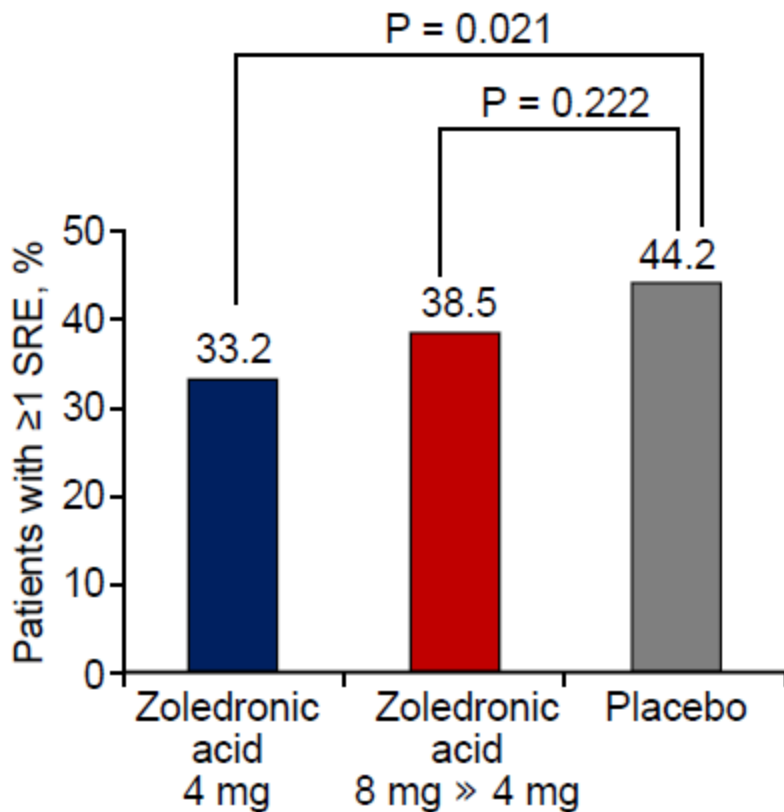
Τα διφωσφονικά και το Denosumab τροποποιούν το φαύλο κύκλο των οστικών μεταστάσεων



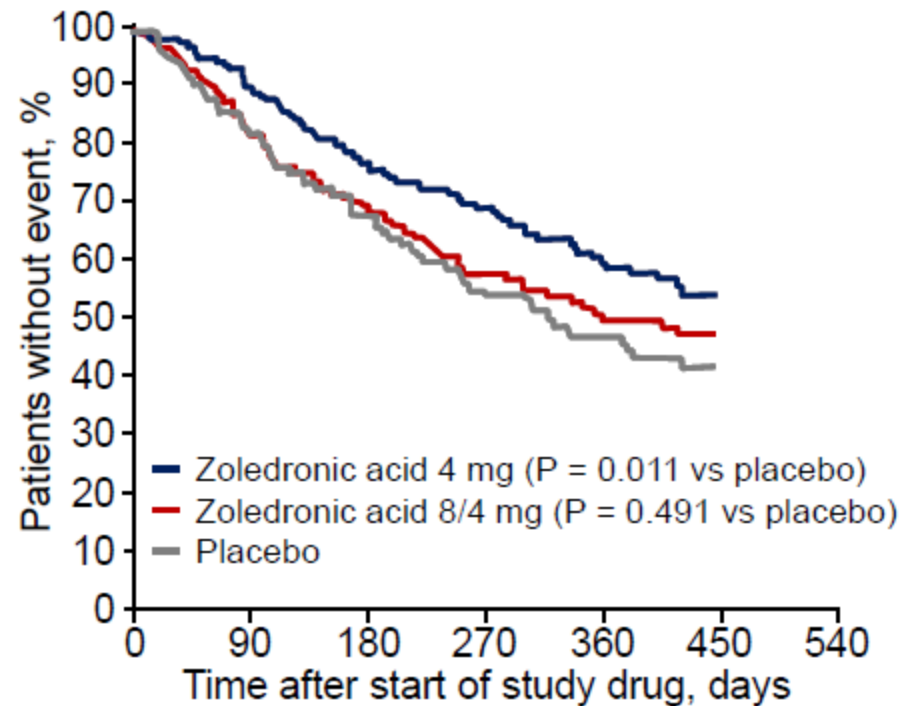
Το ζολεδρονικό (Zometa 4mg ΕΦ ανά 3 εβδομάδες) μειώνει τα SREs σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις λόγω καρκίνου του προστάτη



Reduced proportion of patients with ≥ 1 SRE



Increased time to first SRE



Το denosumab στοχεύει τον RANK-ligand

Το denosumab συνδέεται με ακρίβεια με τον Συνδέτη του RANK, εμποδίζοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του RANK στους οστεοκλάστες

Συνδέτης του RANK

Μέσω της σύνδεσης στον Συνδέτη του RANK, το denosumab αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών

Denosumab

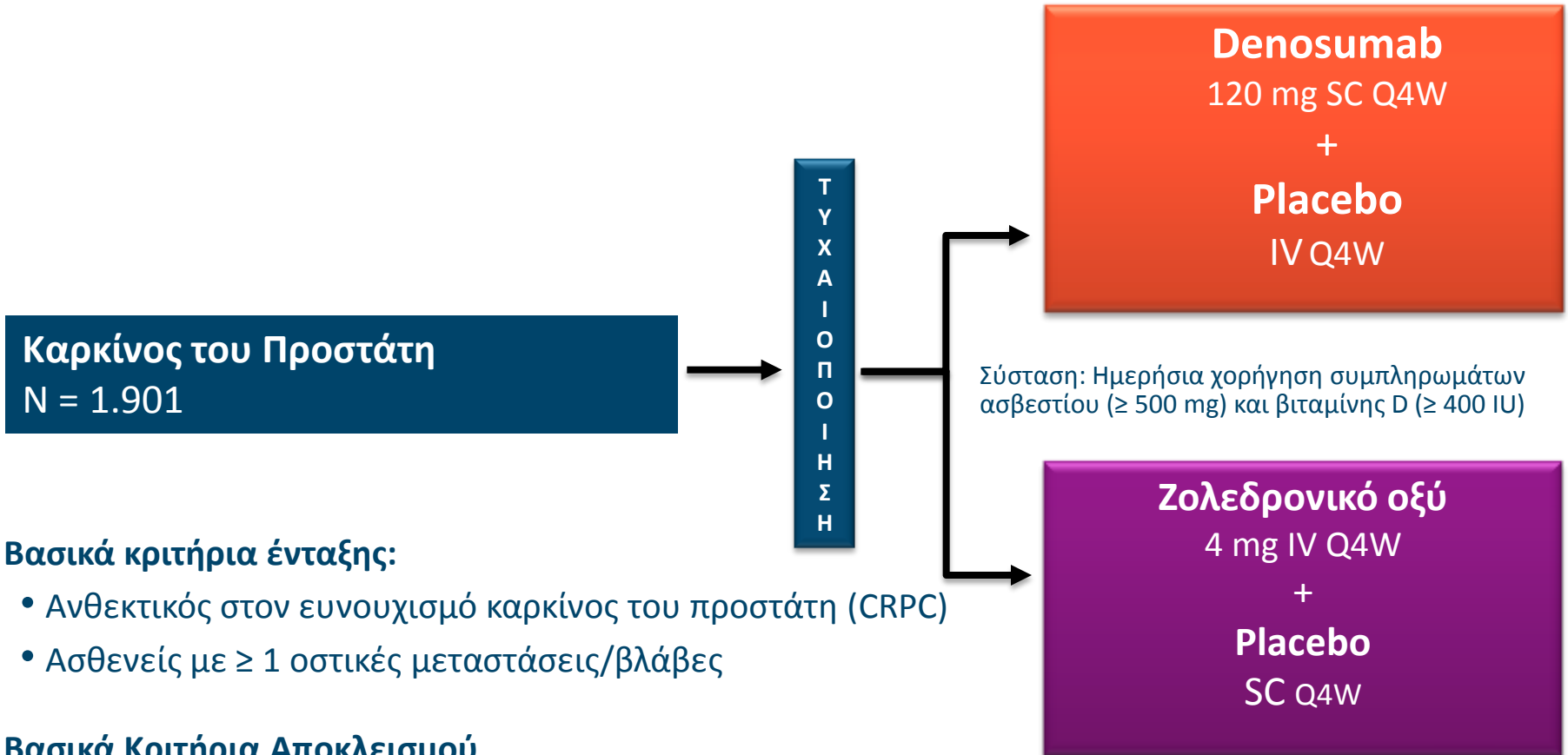
Οστεοβλάστες

Οστεοκλάστης

Όγκος

Το denosumab εμποδίζει την ωρίμανση των οστεοκλαστών, μειώνοντας την οστική απορρόφηση και διαρρηγνύοντας τον φαύλο κύκλο της οστικής καταστροφής

Denosumab έναντι ζολεδρονικού οξέος



Καρκίνος του Προστάτη
N = 1.901

Τ
Υ
Χ
Α
Ι
Ο
Π
Ο
Ι
Η
Σ
Η

Denosumab
120 mg SC Q4W
+
Placebo
IV Q4W

Σύσταση: Ημερήσια χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου (≥ 500 mg) και βιταμίνης D (≥ 400 IU)

Ζολεδρονικό οξύ
4 mg IV Q4W
+
Placebo
SC Q4W

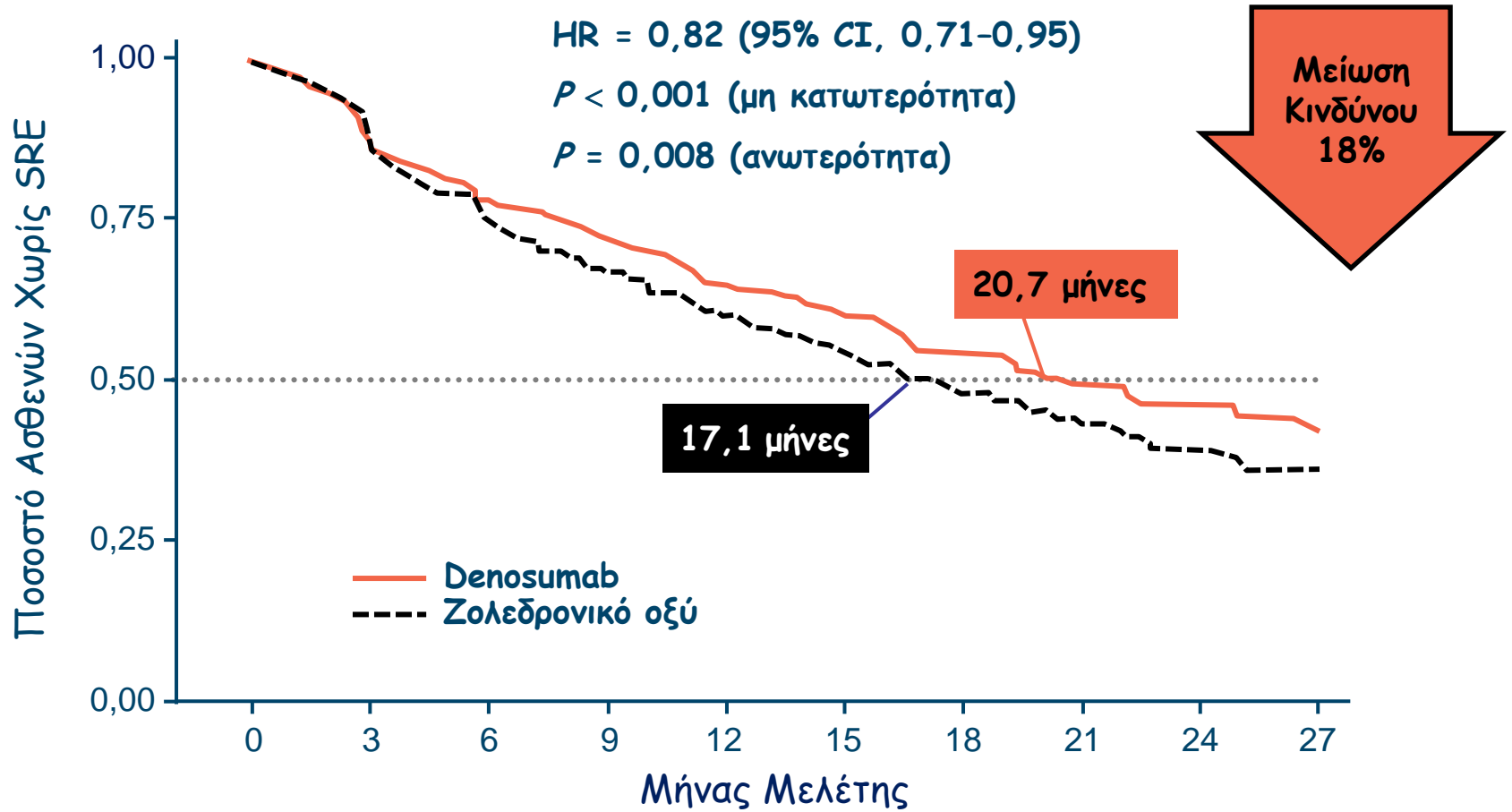
Βασικά κριτήρια ένταξης:

- Ανθεκτικός στον ευνουχισμό καρκίνος του προστάτη (CRPC)
- Ασθενείς με ≥ 1 οστικές μεταστάσεις/βλάβες

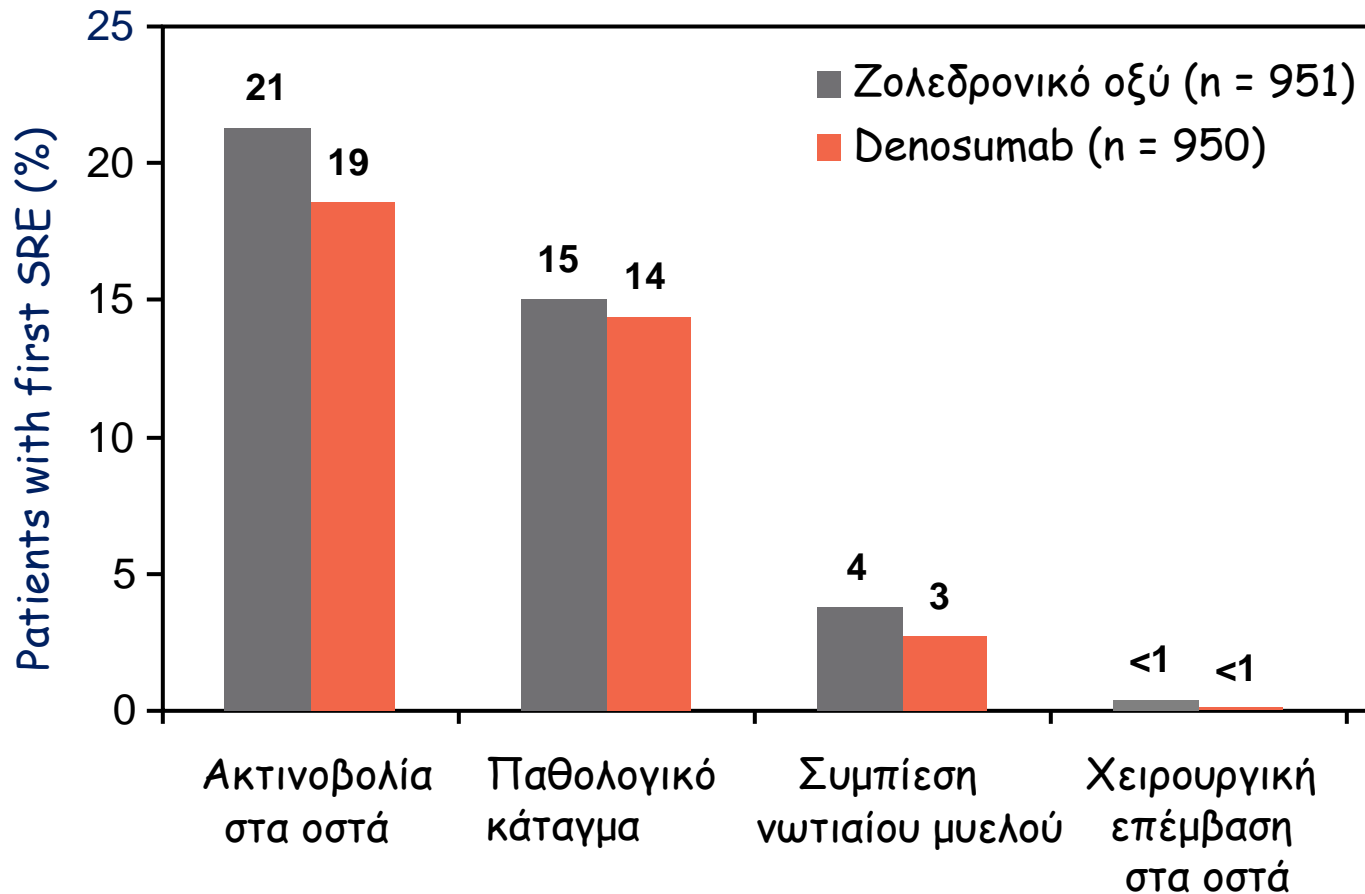
Βασικά Κριτήρια Αποκλεισμού

- Τρέχουσα ή προηγούμενη ενδοφλέβια θεραπεία με διφωσφονικά

Χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου σκελετικού συμβάματος SRE



Το Denosumab μείωσε όλα τα είδη σκελετικών συμβαμάτων σε σχέση με το Ζολεδρονικό οξύ



Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Επίπτωση Ασθενών	Denosumab (N = 943) n (%)	Ζολεδρονικό Οξύ (N = 945) n (%)
Σοβαρές ΑΕ	594 (63)	568 (60)
ΑΕ που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας	164 (17)	138 (15)
Λοιμώξεις	402 (43)	375 (40)
Οστεονέκρωση της γνάθου	22 (2)	12 (1)
Νεφρικές	139 (15)	153 (16)
Αντιδράσεις οξείας φάσης (πρώτες 3 ημέρες)	79 (8)	168 (18)
Υπασβεστιαμία	121 (13)	55 (6)
Νέα πρωτοπαθής κακοήθεια	18 (2)	10 (1)

Είναι εφικτή η επιβράδυνση εμφάνισης των οστικών μεταστάσεων σε μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη ?

Studies of bone-targeted agents for bone metastases prevention in prostate cancer



Study	Patients	Treatment arms	Selected endpoints	Results/ Status
Bisphosphonates				
MRC PR04 ^{1,2}	M0; T2-4; WHO PS 0-2	Clodronate vs placebo	Time to symptomatic bone mets or PCa death, OS	Primary not met
Smith et al 2005 ³	M0 CRPC; rising PSA despite ADT	ZOL vs placebo	Time to first bone mets, OS, bone mets-free survival	Terminated early
RADAR ⁵	M0; T2a (Gleason \geq 7, PSA \geq 10); or T2b-4, N0,	Short or long term ADT + definitive radiation, \pm ZOL	PSA relapse-free survival, OS, QoL, bone mets-free survival	Ongoing
STAMPEDE ⁶	High risk pts starting ADT (\pm bone mets)	Androgen suppression \pm ZOL, docetaxel, prednisolone +/- celecoxib	OS, QoL, SREs, failure-free survival	Ongoing
ZEUS ⁷	M0; ECOG PS = 0; Gleason 8-10 or pN+ or PSA \geq 20	Zoledronic acid vs standard treatment	Proportion of pts who develop bone metastases, OS, PSA doubling time	Ongoing
Endothelin receptor inhibitor				
Nelson et al 2008 ⁴	M0 CRPC; rising PSA despite ADT (\geq 20, 50% \uparrow in 6 mo, or rising in 12 mo)	Atrasentan vs placebo	Time to first mets, PSA progression, OS, bone mets-free survival, PSA doubling time	Primary not met
Enthuse M0 ⁸	M0 CRPC; rising PSA despite ADT	Zibotentan 10 mg vs placebo	Progression-free survival, OS	Terminated early

1. Mason, et al. J Natl Cancer Inst 2007;16:99:744-5; 2. Deamaley, et al. Lancet Oncol 2009;10:872-6; 3. Smith, et al. J Clin Oncol 2005;23:2918-5; 4. Nelson et al. Cancer 2008; 113:2478-87; 5. NCT00193856; 6. NCT00268476; 7. ISRCTN66626762; 8. AstraZeneca Press Release February 7th, 2011

ZOL, zoledronic acid;
PCa, prostate cancer;
OS, overall survival; QoL, quality of life

Denosumab vs. placebo in non-metastatic CRPC



Phase III Study 147

Key eligibility criteria

- CRPC with PSA >8ng/ml or PSA doubling time <10 months
- No bone metastases
- No prior IV bisphosphonate use

N=1435

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

Denosumab
120 mg SC Q4W

Placebo
SC Q4W

0

27 months

Πρόδρομα αποτελέσματα:

Το Denosumab επιμήκυνε κατά **4,2 μήνες** (median) τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση οστικής μετάστασης
HR 0,85 (95% CI 0,73-0,98, p=0,03)

Amgen



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

**Αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα
της δημόσιας υγείας**

Η ανδρική οστεοπόρωση (συχνά δευτεροπαθής)
είναι υποτιμημένη κυρίως γιατί διαγιγνώσκεται
μετά το πρώτο κάταγμα

ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ

Η διάγνωση, ο προδιορισμός του καταγματικού κινδύνου και η επιλογή για θεραπεία πρέπει να γίνεται έγκαιρα με όλους τους δυνατούς τρόπους

Η εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου,
η μέτρηση DXA, το FRAX
και ο βιοχημικός έλεγχος δευτεροπαθούς αιτίου
είναι τα συνηθέστερα
και πιο χρήσιμα διαγνωστικά εργαλεία

Τα διφωσφονικά αποτελούν τη θεραπεία εκλογής

ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- ❖ **Οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν ADT έχουν αυξημένη οστική απώλεια και κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων**
- ❖ **Τα διφωσφονικά και τα SERMs αυξάνουν την οστική μάζα αλλά δεν έχει καταδειχθεί ότι μειώνουν τα κατάγματα**
- ❖ **Το Denosumab (60 mg ΥΔ κάθε 6 μήνες – PROLIA) είναι το φάρμακο εκλογής με αντίστοιχη ένδειξη για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας και την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων**

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

- ❖ **Ο Καρκίνος του προστάτη προκαλεί σε μεγάλο ποσοστό οστικές μεταστάσεις (κυρίως οστεοβλαστικού τύπου)**
- ❖ **Οι οστικές μεταστάσεις προκαλούν συχνά σοβαρά σκελετικά συμβάματα (SREs) και μειώνουν το χρόνο επιβίωσης**
- ❖ **Το ζολεδρονικό οξύ (4mg κάθε 4 εβδομάδες ΕΦ – Zometa) έχει αποδείξει μείωση των οστικών συμβαμάτων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη**
- ❖ **Το Denosumab (120 mg ΥΔ κάθε 4 εβδομάδες– XGEVA) έχει καταδείξει ανωτερότητα σε σχέση με το Zometa και έχει λάβει ένδειξη χορήγησης σε μεταστατικούς όγκους συμπαγών οργάνων (περιλαμβανομένου του προστάτη)**