



Prefazione

Il primo utilizzo clinico dei bisfosfonati (BF) risale agli anni Settanta, quando fu scoperto il loro potente effetto di soppressione del turnover osseo. L'azione di questi farmaci si rivelò enormemente superiore a quanto disponibile allora, rappresentato da ampi supplementi di calcio, metotressato, calcitonina o metaboliti della vitamina D. Il primo BF portato allo sviluppo clinico è stato etidronato, che poteva essere utilizzato solo a dosi sub-ottimali, perché a dosi terapeutiche bloccava anche la mineralizzazione scheletrica. Furono quindi avviati studi clinici utilizzando un altro BF, clodronato, che, al pari di tutti i successivi, non influenzava la mineralizzazione ossea alle dosi efficaci nel sopprimere il turnover osseo. I primi studi con questo composto furono, tuttavia, interrotti improvvisamente intorno al 1978 dalla ditta produttrice (Norwich Eaton acquisita successivamente dalla Procter & Gamble) per la segnalazione di 2-3 casi di leucosi in pazienti esposti a questo composto nei primi studi clinici. Il risultato di quella decisione fu disastroso: a essa può essere attribuito un ritardo di non meno di 10 anni per lo sviluppo dei BF! Per quella segnalazione, infatti, molte industrie farmaceutiche persero interesse per i BF e interruppero ogni tipo di ricerca. Non vi è dubbio che il conseguente successo dei BF sia merito di due persone che da sole, e con ostinazione, hanno continuato a portare avanti ricerche sia sperimentali che cliniche nei primi anni Ottanta. Queste due persone sono il dottor Sergio Rosini, direttore medico prima dell'Istituto Gentili e poi di Abiogen Pharma e il professor Olaf Bejvoet, dell'università di Leiden (Paesi Bassi).

L'Istituto Gentili nei primi anni Settanta aveva acquisito il diritto di sviluppo di una serie di BF, tra cui (utilizzando la nomenclatura attuale) etidronato, clodronato, ma estendendo poco dopo l'attenzione anche a due nuovi composti, alendronato e neridronato. Ciò consentì la prima registrazione al mondo di un BF (etidronato) per la terapia del morbo di Paget.

Quando tutte le multinazionali del farmaco persero interesse per i BF, il dottor Sergio Rosini divenne l'unica possibile fonte di BF per i pochi clinici che non ritenevano giustificato il completo abbandono di questa categoria di farmaci. È così facilmente verificabile dalla letteratura scientifica degli anni Settanta e inizio degli anni Ottanta come la maggior parte degli studi con clodronato e poi con alendronato siano stati condotti utilizzando farmaci forniti dal dottor Rosini dell'Istituto Gentili di Pisa. Le collaborazioni più proficue sono state condotte con i centri di Ginevra (professor Bonjour), Lione (professor Meunier), Berna (professor Fleisch), Sheffield (professori Kanis e Russel) e Verona. Questi studi consentirono di tenere vivo l'interesse per i BF e, finalmente, la registrazione nei primi anni Novanta di clodronato, ormai completamente assolto da ogni dubbio di oncogenicità.

Il professor Bejvoet deteneva, con l'università di Leiden, il brevetto di due aminobisfosfonati: pamidronato e metil-pamidronato. Negli anni Settanta portò a termine un impressionante numero di ricerche cliniche e sperimentali che fecero luce su molti aspetti farmacologici dei BF. Il suo merito fu anche quello di allargare le prospettive d'impiego clinico dei BF. I suoi studi fecero capire subito che il trattamento d'elezione del morbo di Paget non poteva che essere rappresentato dai BF per cui, per anni, molti clinici (e pazienti illustri) si rivolsero a lui per poter efficacemente curare la malattia. Risale pure prevalentemente a Bejvoet l'intuizione di utilizzare i BF per la terapia di altre patologie come ipercalcemie maligne, metastasi ossee litiche e osteoporosi. Per queste sue ricerche è indubbiamente a Bejvoet che va attribuito un eventuale attributo di "padre dei BF".

L'Istituto Gentili e il dottor Rosini svolgono un ruolo decisivo nella successiva evoluzione della storia dei BF. Come ho ricordato, a metà degli anni Ottanta appare sempre più chiaro che l'abbandono dei BF da parte delle grandi multinazionali era stato un errore. Dal follow-up dei pazienti esposti ai BF non emersero più casi di leucosi e furono pure sollevati fondati dubbi sulla reale connessione di causalità per le prime osservazioni! Per questa ragione Ciba-Geigy (ora Novartis) e Merck Sharpe & Dhome (MSD) si rivolsero a Bejvoet e all'Istituto Gentili per collaborare allo sviluppo di pamidronato e alendronato, rispettivamente. L'acquisizione di alendronato da parte di MSD ha segnato il vero punto di svolta nello sviluppo e fortuna dei BF. In pochi mesi, per merito di Gedeon Rodan dei laboratori di ricerca MSD, sono stati condotti un gran numero di studi pre-clinici e clinici a completamento di quanto già fatto dall'Istituto Gentili che hanno consentito il rapido avvio degli studi registrativi di alendronato per il trattamento dell'osteoporosi. Va dato merito alla MSD di aver creduto sin dall'inizio a questi farmaci sino al punto di avviare uno studio come il FIT, di dimensioni e durata mai vista prima nella storia della medicina!

In tutta questa affascinante storia penso debba anche essere di nuovo ricordato il ruolo del nostro Paese e del nostro centro di Verona. La continua e proficua collaborazione con l'Istituto Gentili prima e con Abiogen poi ci ha consentito di condurre molti studi del tutto originali. Ricordiamo in particolare i nostri primi studi con alendronato, di cui potemmo documentare la straordinaria potenza farmacologica e anche i potenziali effetti collaterali (risposta di fase acuta e possibilità di indurre lesioni esofagee). Fu anche per questi nostri studi che MSD prese interesse per alendronato! Nostra è stata anche la segnalazione dell'efficacia dei BF nel trattamento palliativo delle metastasi ossee addensanti e delle algodistrofie. Infine, va ascritto al nostro centro il primo studio randomizzato per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta che ha condotto alla prima registrazione di una terapia medica per questa malattia genetica e allo sviluppo di un nuovo bisfosfonato: neridronato.

La successiva storia dei BF è cronaca!

Nella tabella vengono riportati i lavori scientifici pubblicati negli ultimi anni su que-

Pubblicazioni scientifiche sui bisfosfonati degli ultimi 20 anni						
Anni	< 1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995	1996-2000	2001-2005
Numero pubblicazioni	8	37	164	357	585	957

sti composti. La progressione è realmente impressionante.

Questo libro vuole fornire un aggiornamento sui principali settori d'utilizzo clinico dei BF. Ogni argomento è preceduto da un'introduzione che riassume quanto già noto. A quest'introduzione fa seguito una revisione critica dei lavori più rilevanti pubblicati per ogni argomento. Gli autori si augurano che questa iniziativa risulti gradita e che possa quindi essere seguita da iniziative analoghe nei prossimi anni!

Silvano Adami