

1 minute in Neuropsychiatry

Anno XIV, N. 2, maggio 2013

Gestione della depressione ricorrente: focus su venlafaxina RP

A cura del Dr. Fortunato Rizzo, Medico-Chirurgo, Specialista in Psichiatria, Psicoterapeuta

Disturbo Depressivo Maggiore: una patologia ad alto tasso di ricorrenza con un significativo impatto sociale

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) è una delle patologie psichiatriche con maggiore prevalenza e che si associa a un'elevata morbilità. Attualmente, il DDM è la terza causa a livello mondiale di *burden of disease* e ci si aspetta che per il 2030 arrivi a occupare il primo posto^[1]. In Italia i soggetti affetti da DDM superano i 5 milioni, con una prevalenza compresa tra l'8% e il 13%^[2].

La depressione compromette in maniera significativa lo stato funzionale del soggetto e la sua qualità di vita, con un profondo impatto a livello economico e sociale non solo per i costi diretti dovuti alle terapie farmacologiche e ai ricoveri, ma anche e soprattutto per i costi indiretti (mortalità, giorni di lavoro persi, invalidità) e i costi intangibili che gravano interamente sui pazienti e sui propri familiari^[2]. Il DDM si presenta in sostanza come un disturbo tipicamente ricorrente^[3], con tendenza alla cronicizzazione significativamente correlata alla precoce età di insorgenza del disturbo psichiatrico, alla gravità della patologia e al livello elevato di sintomi depressivi presenti al basale^[4]. La durata media degli episodi depressivi è variabile tra 3 e 12 mesi, mentre i tassi di cronicità (ovvero di una durata di 24 mesi o più) oscillano tra il 10% e il 30%^[5,6]. Il rischio di

ricorrenza sembra aumentare all'aumentare del numero di episodi, passando dal 50% dopo il primo episodio al 70% e al 90%, rispettivamente, dopo il secondo e il terzo episodio^[7-10] (Figura 1). Oltre alla cronicizzazione degli episodi e alla loro numerosità, che costituiscono fattori prognostici negativi di rilevante importanza^[11], altri fattori predittivi sono rappresentati dalla depressione di tipo secondario e dalla persistenza di sintomi sub-sindromici^[12].

Anche se la risoluzione dei segni e dei sintomi depressivi costituisce un'importante finalità del trattamento, il mantenimento della remissione a lungo termine e in particolare la prevenzione delle recidive rappresentano oggi l'obiettivo terapeutico da raggiungere e una delle maggiori sfide nel campo nella salute mentale^[13]. La prevenzione costituisce, infatti, uno strumento per ridurre la sofferenza, la disabilità e i costi associati al disturbo depressivo ricorrente^[14].

Trattamento farmacologico della depressione: il peso dei sintomi somatici nella depressione

Molti pazienti, inclusi quelli che rispondono al trattamento, continuano a lamentare nel tempo una sintomatologia residua della depressione. Il 94% di questi presenta almeno un sintomo somatico^[15] (Figura 2) come variazioni nell'appetito, mancanza d'energia, disturbi

del sonno e dolori somatici generalizzati. In particolare, proprio la sintomatologia di tipo doloroso sembra essere piuttosto frequente nei pazienti colpiti da depressione, rappresentando un fattore che contribuisce ulteriormente a peggiorarne la qualità della vita e a rendere più complesso anche il trattamento. Da ricordare, inoltre, che maggiore è l'impatto dei sintomi somatici, maggiore è la tendenza dei pazienti depressi a ricorrere ai servizi sanitari, con un conseguente aumento dei costi^[16]. I risultati di una recente revisione della letteratura confermano, infatti, che i pazienti con sintomi fisici dolorosi hanno minori probabilità di rispondere alle cure. Inoltre, sembra che all'aumentare della gravità del dolore corrisponda una progressiva riduzione della

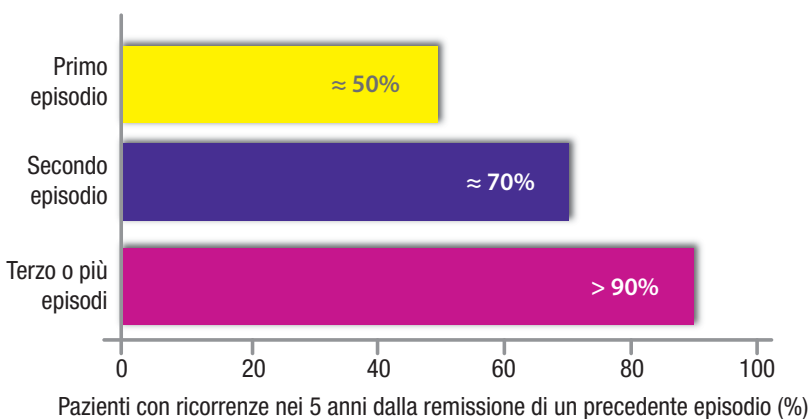


Figura 1. Probabilità di ricorrenza dopo ogni episodio depressivo (elaborata graficamente da^[7-10]).

probabilità di migliorare o raggiungere la remissione in corso di trattamento antidepressivo^[17]. A questo bisogna aggiungere che i pazienti che rispondono agli antidepressivi possono comunque continuare a soffrire di sintomi residui, che spesso sono proprio di natura somatica. I sintomi somatici dell'ansia e diverse condizioni dolorose sembrano infatti essere di frequente riscontro soprattutto negli stati di remissione incompleta. I sintomi residui non adeguatamente trattati sono quindi un fattore di rischio negativo per una ricaduta precoce e per un decorso di malattia cronico e quindi più grave. In sostanza, sembra che la coesistenza dei sintomi depressivi con quelli dolorosi/somatici e la gravità di questi ultimi rappresentino specificatamente dei fattori predittivi di *outcome* peggiore^[18].

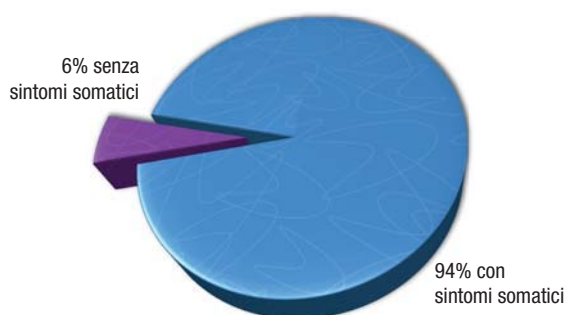


Figura 2. Percentuale di pazienti, in remissione parziale da Disturbo Depressivo Maggiore, che presentano sintomi residui di origine somatica (elaborata graficamente da^[18]).

Di fronte al paziente con sindrome depressiva e sintomi somatici dolorosi diventa quindi essenziale impostare un adeguato trattamento che possa contribuire a migliorare sia il tono dell'umore sia la sintomatologia somatica, evitando la comparsa di nuovi episodi depressivi (ricorrenze) e prevenendo la cronicizzazione della sintomatologia depressiva medesima.

A questo scopo, i farmaci a doppia azione sul sistema serotoninergico e noradrenergico [gli SNRI (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), quali venlafaxina e duloxetina] si sono dimostrati particolarmente utili nei pazienti con depressione associata a sintomi fisici dolorosi. Gli SNRI agiscono su entrambe le vie che sembrano coinvolte nella modulazione del dolore; in particolare, venlafaxina RP a basse dosi (75 mg) inibisce prevalentemente il *reuptake* della serotonina, mentre a dosaggi superiori inibisce quello della noradrenalina. Grazie alla loro selettività, gli SNRI risultano privi delle affinità recettoriali responsabili degli effetti indesiderati degli antidepressivi triciclici (effetti anticolinergici, ipotensione ortostatica, aumento ponderale)^[19]. Inoltre, sulla base dei dati attualmente presenti in letteratura, venlafaxina RP garantirebbe, con maggiore probabilità, la remissione sintomatologica completa e una maggiore stabilità della stessa anche nel trattamento a lungo termine (oltre i 2 anni)^[14].

Venlafaxina RP, in particolare, risulta essere un'opzione di prima scelta rispetto a duloxetina e una valida alternativa nei pazienti che non tollerano o non rispondono agli SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) o ai TCA (*tricyclic antidepressant*)^[20].

Trofismo neuronale, neurogenesi e depressione: implicazioni per il trattamento

La neurobiologia clinica e sperimentale ha dimostrato che nella patologia depressiva vi è una progressiva perdita di trofismo neuronale, con conseguente ridotta plasticità.

Per proteggere il cervello dall'insulto della patologia depressiva e soprattutto dalle possibili ricadute, è necessario un trattamento tempestivo che preveda dosaggi e tempi adeguati e che sia protratto oltre la remissione dei sintomi per almeno 6-12 mesi^[21].

Numerosi studi di neuroimaging condotti sia nel DDM sia in alcuni disturbi d'ansia hanno evidenziato in modo inequivocabile che i farmaci antidepressivi sono capaci di stimolare non solo il trofismo, ma anche la neurogenesi, potenziando nel cervello il differenziamento e la proliferazione di nuovi neuroni. L'evidenza che l'efficacia dei farmaci antidepressivi sia strettamente correlata alla sintesi di fattori trofici e al conseguente trofismo neuronale oltre che al processo di neurogenesi suggerisce l'importanza cruciale che durante un trattamento cronico si garantisca una concentrazione plasmatica e cerebrale del farmaco costante^[21]. Infatti fluttuazioni frequenti nelle concentrazioni di un neuropsicofarmaco possono rappresentare un elemento di "disagio" per la cellula e un fattore di criticità per l'efficacia di un trattamento a lungo termine.

Al fine di evitare variazioni significative nelle concentrazioni di principio attivo, al paziente dovrebbe essere prescritto sempre lo stesso farmaco per assicurare un ripristino del normale trofismo neuronale^[21].

Terapia di mantenimento per la prevenzione della depressione ricorrente: efficacia di venlafaxina RP

Sorprendentemente, pochi studi randomizzati hanno valutato l'efficacia degli SSRI e degli SNRI nella prevenzione a lungo termine delle recidive degli episodi depressivi^[22-28] (Tabella 1).

Venlafaxina RP (Eforx RP[®]) si è dimostrata efficace in uno studio randomizzato controllato con placebo (PREVENT study - *Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years*) nel prevenire le recidive del DDM ricorrente in un periodo di 24 mesi. Al momento questo studio rappresenta l'unico riferimento clinicamente significativo in letteratura, poiché non esistono a oggi altri studi randomizzati effettuati con i più recenti antidepressivi che hanno valutato la terapia di mantenimento per un periodo di 2 anni e che hanno dato un risultato positivo^[11]. Nella prima fase di mantenimento (12 mesi), la probabilità di assenza di recidiva è stata del 77% tra coloro che assumevano venlafaxina RP rispetto al 58% dei pazienti trattati con placebo. Tale differenza è risultata ancora più marcata nella terapia di mantenimento di 24 mesi, con il 92% di probabilità di assenza di recidiva nei pazienti in trattamento con venlafaxina RP rispetto al 55% del gruppo placebo^[22,29] (Figura 3).

Dallo studio PREVENT emerge anche un ottimo profilo di tollerabilità di venlafaxina RP, che ha mostrato effetti indesiderati sovrapp-

	6 mesi	1 anno	2 anni
Venlafaxina RP ^[22]	✓	✓	✓
Sertralina ^[23,24]	✓	✓	*
Paroxetina ^[25]	✓	✓	§
Escitalopram ^[26]	✓	✓	
Duloxetina ^[27]	✓	✓	
Bupropione ^[28]	✓		

Tabella 1. Confronto tra la durata della terapia di mantenimento negli studi con i diversi antidepressivi. ✓, dimostrata efficacia nella prevenzione delle recidive all'endpoint; *, sertralina in monoterapia non ha mostrato di possedere una protezione significativa contro le recidive a 2 anni; §, paroxetina come farmacoterapia non ha mostrato di prevenire le recidive, solo in associazione a psicoterapia ha dimostrato evidenze significative vs placebo nella prevenzione delle recidive a 2 anni (elaborata graficamente da^[22-28]).

ponibili al placebo (Tabella 2). Infatti, nella seconda fase di mantenimento solo il 2% dei pazienti trattati con venlafaxina RP ha abbandonato il trattamento a causa di eventi avversi rispetto al 10% del gruppo placebo^[22]. Tale aspetto è particolarmente interessante in quanto la tollerabilità di un antidepressivo si configura come il fattore più importante valutato dal medico al momento della prescrizione al fine di garantire una compliance più favorevole nel lungo termine. Quest'ultima rappresenta un elemento cruciale per assicurare il successo terapeutico.

Lo studio PREVENT ha inoltre fornito un importante contributo al chiarimento del significato della tachifilassi, uno dei fenomeni che possono limitare l'efficacia di una strategia di mantenimento nel trattamento antidepressivo a lungo termine, escludendola tra le possibili conseguenze della terapia farmacologica con venlafaxina RP. Infatti, la comparsa di tachifilassi si è associata a un significativo aumento del rischio di recidiva per i soggetti che assumevano fluoxetina o placebo, ma non per quelli del braccio venlafaxina RP^[30]. Anche sulla sintomatologia ansiosa (spesso residua) il trattamento a lungo termine con venlafaxina RP si è dimostrato efficace. La differenza verso placebo è risultata significativa in tutte le valutazioni effettuate nei 12 mesi della seconda fase di mantenimento^[31] (Figura 4).

Una recente analisi condotta negli stessi pazienti dello studio PREVENT ha permesso di evidenziare come la terapia di mantenimento a lungo termine con venlafaxina RP si traduca anche in un miglioramento della qualità di vita e dei livelli di funzionamento sociale rispetto al trattamento con placebo^[32]. Infine, il trattamento di mantenimento a lungo termine con venlafaxina RP non induce solo benefici clinici, ma anche economici, rivelandosi a 2 anni costo-efficace nei pazienti con depressione ricorrente^[33].

Venlafaxina a rilascio prolungato (Efexor RP®) vs altre formulazioni

Il risultati fin qui esposti hanno previsto l'utilizzo di venlafaxina nella formulazione a rilascio prolungato (Efexor RP®). In particolare, è stato osservato che venlafaxina RP brand (Efexor RP®), contiene sfere di diverse dimensioni che molto probabilmente conferiscono le proprietà di rilascio graduale e prolungato al farmaco (durata prolungata dell'assorbimento). Inoltre, un recente

studio ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di venlafaxina RP brand (Efexor RP®) differisce dalla formulazione generica (Novo – venlafaxina RP), che contiene sfere di 1 sola dimensione che si suppone determinino un differente rilascio di tipo unimodale (Figura 5).

Questa differenza nella formulazione galenica dei due composti è con ogni probabilità responsabile delle concentrazioni plasmatiche

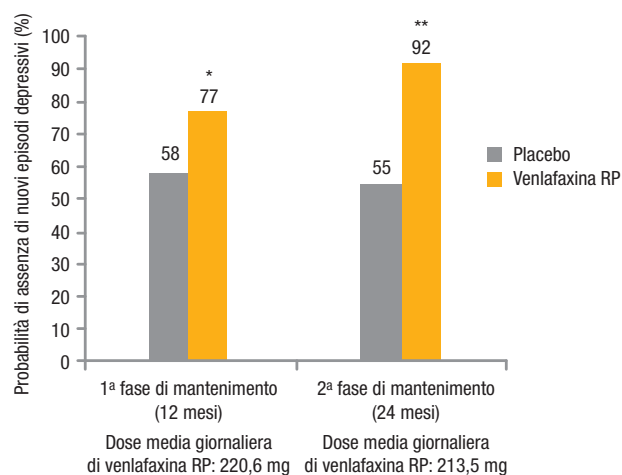


Figura 3. Probabilità di assenza di recidiva nelle 2 fasi di mantenimento dello studio PREVENT in pazienti con tre episodi depressivi precedenti. *p = 0,005 venlafaxina RP vs placebo; **p < 0,001 venlafaxina RP vs placebo (elaborata graficamente da^[22,29]).

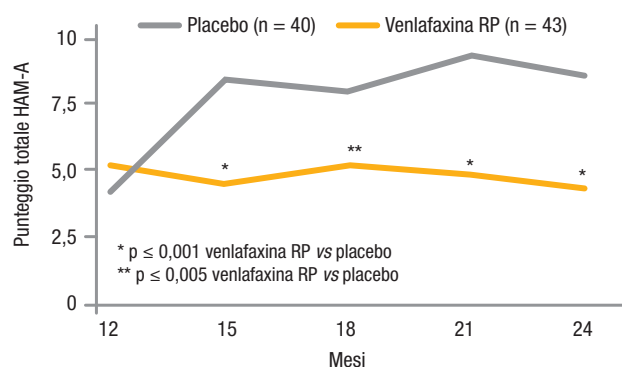


Figura 4. Miglioramento a lungo termine della sintomatologia ansiosa (punteggio HAM-A) nello studio PREVENT (elaborata graficamente da^[31]).

Evento riportato	Placebo (n = 135), %	Venlafaxina RP (n = 132), %	p
Cefalea	24	25	0,887
Secchezza delle fauci	11	15	0,368
Insonnia	13	14	0,860
Aumento di peso	7	12	0,220
Nausea	10	11	0,846
Anormale eiaculazione/orgasmo	7	11	0,299
Diminuzione della libido	8	10	0,673
Iperensione	7	8	0,816
Sonnolenza	8	5	0,466

Tabella 2. Il profilo di tollerabilità di venlafaxina RP rispetto al placebo evidenziato nella prima fase di mantenimento (modificata graficamente da^[29]).

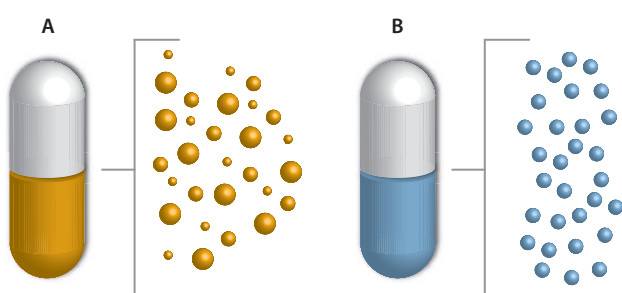


Figura 5. Differenza relativa alle dimensioni delle sfere di principio attivo tra venlafaxina RP *brand* (Efexor RP[®]) [A] e venlafaxina RP generico (B) [rappresentazione grafica di quanto espresso da Chenu et al., 2009^[34]].

che più elevate di venlafaxina RP ottenute con la formulazione generica (Novo – venlafaxina RP) rispetto alla formulazione *brand*, supportando l'ipotesi di un rilascio del principio attivo più rapido e fuori dalla media accettabile con il farmaco generico^[34] (Figura 6). Tale differenza sarebbe inoltre responsabile del maggior numero di effetti indesiderati osservati nel gruppo di pazienti in trattamento con venlafaxina RP generica (Figura 7)^[34].

Nell'insieme, questi risultati suggeriscono che, rispetto a venlafaxina RP *brand* (Efexor RP[®]), la formulazione generica (Novo – venlafaxina RP) possa indurre un maggior numero di effetti indesiderati e risultare quindi meno efficace in alcuni pazienti^[34].

Conclusioni

La depressione maggiore risulta essere una patologia diffusa, caratterizzata da un elevato rischio di cronicizzazione e ricorrenza, il cui quadro sintomatologico comprende sintomi sia psichici sia fisici. Per tali ragioni è accompagnata da altissimi costi sociali e sanitari. Recenti studi sperimentali e clinici hanno inoltre evidenziato che, se non trattato precocemente con dosaggi e tempi adeguati, l'episodio depressivo può alterare in modo quasi irreversibile la plasticità neuronale e i farmaci antidepressivi possono esercitare a lungo termine effetti neuroprotettivi.

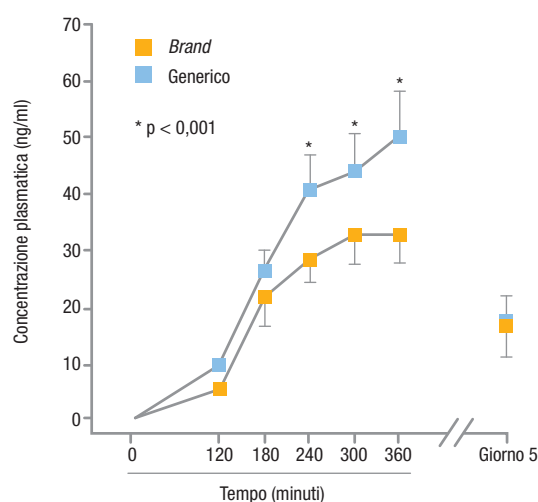


Figura 6. Rilascio graduale del principio attivo: differenze tra il prodotto *brand* e il generico (modificata graficamente da^[34]).

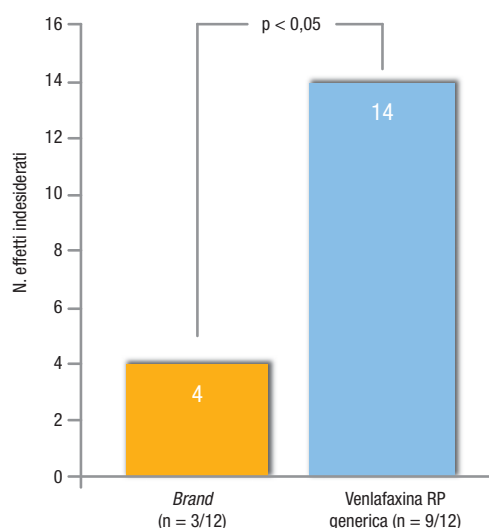


Figura 7. Effetti indesiderati (numero) registrati dopo assunzione di venlafaxina RP *brand* e di venlafaxina RP generica (elaborata graficamente da^[34]).

Le evidenze disponibili dimostrano, infatti, che è di fondamentale importanza attuare un adeguato e tempestivo trattamento indirizzato allo spettro sintomatologico globale in grado di ripristinare e mantenere il trofismo dei neuroni, di evitare la comparsa di nuovi episodi depressivi e di prevenire la cronicizzazione della sintomatologia depressiva medesima. In particolare, nella depressione ricorrente molecole dotate di un doppio meccanismo d'azione quali gli SNRI possono fornire uno spettro di effetti terapeutici ampio e completo. In questa direzione, l'utilizzo di formulazioni con un lento ma costante rilascio del principio attivo in modo da evitare fluttuazioni frequenti e troppo marcate nelle concentrazioni plasmatiche di farmaco permette di evitare un'alterata risposta cellulare e di limitare l'incidenza di effetti indesiderati, che nella pratica clinica possono tradursi in un impatto negativo sia sull'aderenza sia sull'efficacia di un trattamento a lungo termine.

Al fine di evitare variazioni significative nelle concentrazioni di principio attivo, al paziente dovrebbe essere pertanto prescritto sempre lo stesso farmaco, in modo da mantenere nel tempo le stesse concentrazioni plasmatiche correlate alla stessa formulazione e quindi la stessa quantità sia del principio attivo sia degli eccipienti. L'unicità del disegno dello studio PREVENT contribuisce alla comprensione del valore della terapia di mantenimento a lungo termine^[22]. I dati pubblicati nello studio PREVENT evidenziano in modo particolare come il rischio di un nuovo episodio depressivo risulti dell'8% con venlafaxina RP *brand* (Efexor RP®) rispetto al 45% con placebo, suggerendo quindi che quanto più a lungo il paziente continua a essere trattato con venlafaxina RP, tanto più bassa sarà la probabilità di andare incontro a una recidiva durante il trattamento. L'aumento del rischio di tachifilassi nei soggetti che assumevano fluoxetina o placebo rispetto a quelli in trattamento con venlafaxina RP permette infine di ipotizzare l'effetto protettivo della molecola verso la recidiva specificamente nei soggetti con tachifilassi, uno dei fenomeni che può limitare l'efficacia di una strategia antidepressiva di mantenimento a lungo termine.

Bibliografia

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organisation, 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/. Ultima consultazione: dicembre 2012
2. Colombo GL, Di Matteo S. Budget Impact Analysis nel trattamento della depressione maggiore nelle diverse Regioni Italiane: il ruolo di venlafaxina. *ClinicoEconomics* 2009
3. Howell C, Marshall C, Opolski M, Newbury W. Management of recurrent depression. *Aust Fam Physician* 2008; 37: 704-8
4. Hoencamp E, Haffmans PM, Griens AM, et al. A 3.5-year naturalistic follow-up study of depressed out-patients. *J Affect Disord* 2001; 66: 267-71
5. Keller MB, Baker LA. The clinical course of panic disorder and depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl.): 5-8
6. Mueller TI, Leon AC. Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 85-102
7. Lee AS, Murray RM. The long-term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 741-51
8. Keller MB, Boland RJ. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 348-60
9. Keller MB. The long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl. 17): 41-5
10. Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, et al. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 769-73
11. Altamura AC, Pozzoli S, Bosi MF. Long-term treatment of unipolar depression: focus on the treatment with venlafaxine XR. *Giorn Ital Psicopatol* 2006; 12: 371-81
12. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf, et al. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 184-91
13. Mueller T, Leon AC, Keller MB, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1000-6
14. Kornstein SG. Maintenance therapy to prevent recurrence of depression: summary and implications of the PREVENT study. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 737-42
15. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1171-80
16. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 167-76
17. Leuchter AF, Husain MM, Cook IA, et al. Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med* 2010; 40: 239-51
18. Kapfhammer HP. Somatic symptoms in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 227-39
19. Sansone RA, Sansone LA. Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5: 16-9
20. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 247-65
21. Biggio G. Neurobiology of anxiety and depression. *Giorn Ital Psicopatol* 2011; 17: 126-35
22. Keller M, Trivedi MH, Thase ME, et al. The Prevention of Re-

- current Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1246-56
23. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, et al. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1665-72
 24. Wilson KC, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline. Randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 492-7
 25. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med* 2006; 354: 1130-8
 26. Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 44-9
 27. Perahia DG, Maina G, Thase ME, et al. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 706-16
 28. Weihs KL, Houser TL, Batey SR, et al. Continuation phase treatment with bupropion SR effectively decreases the risk for relapse of depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 753-61
 29. Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, et al. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1014-23
 30. Santone G, Bellantuono C. Maintenance pharmacotherapy for unipolar depression: focus on efficacy. *Giorn Ital Psicopat* 2009; 15: 401-14
 31. CNS Congress Highlights. *Medicine and Drugs*. Eds Winchcom. 2006;1
 32. Trivedi MH, Dunner DL, Kornstein SG, et al. Psychosocial outcomes in patients with recurrent major depressive disorder during 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release. *J Affect Disord* 2010; 126: 420-9
 33. Sobocki P, Ekman M, Ovanfors A, et al. The cost-utility of maintenance treatment with venlafaxine in patients with recurrent major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 623-32
 34. Chenu F, Batten LA, Zernig G, et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 958-66

inScienceCommunications

Springer Healthcare Italia srl - Via Decembrio, 28 - 20137 Milano - www.springerhealthcare.it

© 2013 Springer Healthcare Italia srl

1 Minute in. Registrazione del tribunale di Milano n. 388 del 21 maggio 1999

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di maggio 2013 da Litografia Bruni srl - Pomezia (RM)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Si ringrazia Pfizer Italia srl per il contributo bibliografico fornito.

PFZCZZ1865