- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

Utilizzo clinico del litio e nuova formulazione a rilascio prolungato: risultati di una survey su psichiatri italiani

Clinical use of lithium and new retard formulation: results of a survey on italian psychiatrists

GIOVANNI MARTINOTTI[1], MAURO PETTORRUSO[1]*, DOMENICO DE BERARDIS[2], BERNARDO DELL'OSSO[3], GUIDO DI SCIASCIO[4], ANDREA FIORILLO[5], GABRIELE SANI[6,7], UMBERTO ALBERT[8]

*E-mail: mauro.pettorruso@hotmail.it

[1]Dipartimento di Neuroscienze, Imaging, Scienze Cliniche, Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara
[2]Dipartimento di Salute Mentale, Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura, Ospedale "G. Mazzini", ASL 4 Teramo
[3]Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università di Milano
[4]Dipartimento di Salute Mentale, ASL Bari
[5]Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli
[6]Dipartimento di Neuroscienze, Istituto di Psichiatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
[7]UOC di Psichiatria, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma
[8]Dipartimento Universitario Clinico di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università di Trieste

RIASSUNTO. Il litio è considerato il gold standard nel trattamento del disturbo bipolare (DB) e viene utilizzato come terapia di prima linea nella profilassi e nel trattamento della mania acuta e della depressione. Tuttavia, nonostante il litio sia universalmente accettato come standard di riferimento nel trattamento del DB, la sua diffusione nella pratica clinica risulta ancora limitata. Al fine di testare la consapevolezza sulle indicazioni di impiego del litio, sulle sue modalità di utilizzo clinico e sul monitoraggio dei principali effetti collaterali, è stata effettuata una survey tra gli psichiatri italiani con età inferiore a 40 anni. A tale survey è seguito un expert meeting nel corso del quale si è presa visione dei risultati della rilevazione, al fine di identificare le principali criticità riguardanti la gestione del farmaco e le possibili soluzioni. Nel presente lavoro si evidenzia come i giovani psichiatri italiani hanno presentato una buona consapevolezza riguardo all'impiego del litio nella pratica clinica. In particolare, è adeguata la conoscenza delle linee-guida riguardanti la sicurezza e l'attenzione verso strategie che possano migliorare l'aderenza a lungo termine.

PAROLE CHIAVE: litio, survey, giovani psichiatri italiani, linee guida, gravidanza, effetti collaterali, litio solfato.

SUMMARY. Lithium is considered the gold standard in the treatment of bipolar disorder (BD) and is used as first-line therapy in prophylaxis and in the treatment of acute mania and depression. However, although lithium is universally accepted as a reference standard in the treatment of BD, its diffusion in clinical practice is still limited. In order to test awareness of the indications for the use of lithium, its methods of clinical use and the monitoring of the main side effects, a survey was carried out among young Italian psychiatrists (less than 40 years old). This survey was followed by an expert meeting in which the results of the survey were analyzed and discussed in order to identify the main critical issues regarding drug management and possible solutions. This work highlights how young Italian psychiatrists have presented a good awareness of the use of lithium in clinical practice. In particular, knowledge of the guidelines regarding safety and attention to strategies that can improve long-term adherence is adequate.

KEY WORDS: lithium, survey, young Italian psychiatrists, guidelines, pregnancy, side effects, lithium sulphate.

INTRODUZIONE

Il litio è considerato il gold standard nel trattamento del disturbo bipolare (DB) e viene utilizzato come terapia di prima linea nella profilassi e nel trattamento della mania acuta e della depressione[1].

Dal primo utilizzo di Cade nel 1949[2] a oggi, numerose evidenze si sono accumulate circa l'efficacia del litio nel trattamento del DB, accrescendo la consapevolezza che esso rappresenti uno degli agenti con maggiore efficacia non soltanto in psichiatria, ma in tutta la medicina e la farmacologia clinica[3]. Il litio, inoltre, è l'unico farmaco con dimostrato effetto anti-suicidario nel DB al di là della sua azione sugli episodi di alterazione dell'umore[4], come documentato in numerosi studi condotti negli ultimi 40 anni[5]. Le evidenze scientifiche disponibili indicano che i pazienti con DB dovrebbero

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

essere trattati con il litio, combinato eventualmente con gli antipsicotici, soprattutto nel trattamento acuto e talvolta con anticonvulsivanti per eventuali problemi di tollerabilità o parziale efficacia del litio stesso. L'uso aggiuntivo di antidepressivi andrebbe limitato agli episodi di depressione subentrante. Il litio andrebbe riservato alla maggior parte dei pazienti bipolari come trattamento iniziale (in particolare quando sussistono ideazione suicidaria) con adeguata informazione circa i benefici e gli effetti collaterali a lungo termine[6]. Inoltre, come dimostrato da numerosi studi recenti, il litio ha mostrato un'azione neuroprotettiva, intervenendo sia a livello anti-infiammatorio che nella sintesi di fattori neurotrofici (come il BDNF)[7].

Tuttavia, nonostante il litio sia universalmente accettato come standard di riferimento nel trattamento del DB, la sua diffusione nella pratica clinica risulta ancora limitata[8] ed è largamente sotto-prescritto anche ai pazienti per i quali dovrebbe essere il trattamento di scelta[6]. Nonostante il bilancio rischi/benefici sia ampiamente favorevole nei pazienti che aderiscono al monitoraggio[9], l'uso clinico del litio è ancora sottorappresentato[10-12]. Già in passato è stato attestato che la sfiducia che i clinici avevano nei confronti dell'utilizzo del litio[13] si traduce, molto spesso, in un errato training dei medici in formazione in psichiatria, non consentendo a questi ultimi di osservare le varie fasi del DB in trattamento con il litio e formando specialisti che tenderanno a scegliere più facilmente farmaci antiepilettici[14]. L'attuale declino dell'utilizzo del litio a livello internazionale, quindi, non ha una base scientifica ed è necessario un approccio sistematico per invertire questo trend di pensiero e migliorare gli outcome clinici e funzionali dei pazienti bipolari[15].

Gli effetti collaterali e le potenziali tossicità spiegano almeno una parte della riduzione dell'utilizzo del litio nell'ultimo decennio o più. Un certo numero di questi effetti collaterali (poliuria, polidipsia, nausea, tremore, effetti collaterali sessuali) sono in genere lievi e transitori. Altri, come l'aumento di peso e i sintomi cognitivi, hanno maggiore rilevanza per i pazienti e possono essere causa di non-aderenza. La conoscenza degli effetti collaterali e l'educazione dei pazienti rimane una parte essenziale della pratica clinica. La gestione di questi effetti collaterali rimane un elemento critico nel trattamento ottimale del DB da parte degli psichiatri, aprendo la prospettiva di utilizzo di nuove formulazioni a rilascio prolungato[16].

Dal momento che il litio è un "vecchio" farmaco potenzialmente sottoutilizzato, è possibile che molti giovani psichiatri non abbiano ricevuto negli ultimi anni una formazione specifica riguardo a efficacia e tollerabilità di questo farmaco, con conseguente mancanza di adeguata confidenza nell'utilizzo del litio nella pratica clinica.

Al fine di testare la consapevolezza sulle indicazioni di impiego del litio, sulle sue modalità di utilizzo clinico e sul monitoraggio dei principali effetti collaterali, è stata effettuata una survey tra gli psichiatri italiani con età inferiore a 40 anni. A tale survey è seguito un *expert meeting* nel corso del quale si è presa visione dei risultati della rilevazione al fine di identificare le principali criticità riguardanti la gestione del farmaco e le possibili soluzioni. Nel presente lavoro riportiamo i dati raccolti e discutiamo le principali considerazioni e indicazioni pratiche da parte di un panel di esperti.

METODI

Una survey nazionale è stata condotta dal 30 maggio al 30 giugno 2019 fra gli psichiatri italiani con età inferiore ai 40 anni. I medici psichiatri sono stati reclutati e invitati a partecipare via mail o attraverso volantini esposti in eventi formativi. Le mail introducevano gli obiettivi e le procedure della survey. Questa è stata condotta tramite un questionario online (*Moduli Google*) e le risposte catalogate in un foglio Excel riportante le risposte in maniera completamente anonima.

L'intervista comprendeva 15 domande che esploravano diversi aspetti della conoscenza, prescrizione e concezione che si hanno della terapia con il litio (Tabella 1).

I dati emersi sono stati discussi durante due meeting successivi secondo la tecnica del focus group, nei quali sono state messe in luce le criticità in relazione alla letteratura scientifica e sono state elaborate delle proposte e delle indicazioni per l'utilizzo clinico del litio, anche in riferimento alle nuove formulazioni.

Tutti i dati sono stati sottoposti ad analisi statistica di tipo descrittivo. I risultati sono stati espressi in frequenze di risposte e medie. Il software di statistica utilizzato è stato IBM SPSS Statistics v 25.0. Lo studio è stato approvato dall'internal review board del Dipartimento di Neuroscienze, Imaging, Scienze Cliniche della Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara.

Tabella 1. Intervista sulle conoscenze rispetto al litio.

1. Secondo la sua pratica clinica, quali sono le comorbilità più frequenti nel paziente con DB?
2. Secondo la sua pratica clinica, quali sono le sostanze d'abuso maggiormente in relazione con il DB?
3. In quali tipologie di disturbo dell'umore utilizza il litio?
4. Quali sono i farmaci che maggiormente associa al litio durante la fase di mantenimento?
5. Con quale frequenza esegue la determinazione dei livelli sierici di litio nei pazienti con DB sottoposti a terapia con litio?
6. Quali sono, in base alla sua esperienza clinica, gli esami di monitoraggio che prescrive/esegue prima di iniziare un trattamento con litio?
7. Con quale frequenza prescrive i seguenti esami di monitoraggio durante il trattamento con litio?
8. Secondo la sua pratica clinica, quali sono i livelli sierici di litio (litiemia) raccomandati in un paziente DB adulto (18-60 anni)?
9. Quali sono gli aspetti più importanti che valuta nella scelta della terapia con litio nel DB?
10. Quali sono i principali fattori che portano alla sospensione di una terapia con litio?
11. Secondo la sua pratica clinica, in una paziente con DB donna in età fertile e che non esclude una gravidanza, che tipo di terapia pensa sia più adeguata?
12. Come gestisce l'utilizzo del litio in gravidanza?
13. Quali sono i principali vantaggi che ritiene possa avere la formulazione di litio solfato a rilascio prolungato?
14. Crede che la formulazione di litio solfato a rilascio prolungato possa ridurre gli effetti indesiderati?
15. In quali pazienti considera lo switch dalla formulazione a rilascio immediato di carbonato di litio a quello a rilascio prolungato di litio solfato?
DB= disturbo bipolare.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

RISULTATI

La survey è stata compilata correttamente e in ogni suo campo da 214 soggetti. Il 64% dei partecipanti aveva un'età inferiore ai 36 anni, senza differenze nel rapporto tra uomini e donne (M=46%; F=54%). La regione con una più alta percentuale di risposte è risultata la Lombardia (19,6%), seguita dalla Campania (19,2%), dal Piemonte (9,8%) dall'Abruzzo (9,3%). Lo scopo delle prime due domande è stato quello di indagare la conoscenza di base del DB tra il campione preso in esame.

Comorbilità e sostanze d'abuso

Le prime due domande della survey hanno indagato le comorbidità del DB e la concomitante doppia diagnosi.

Alla prima domanda il 47% del campione ritiene la comorbidità psichiatrica non frequente o poco frequente con il DB; al contrario, il 53% la ritiene abbastanza/molto frequente. Gli altri disturbi sono ritenuti non frequenti o poco frequenti per il 41% del campione, viceversa sono ritenuti abbastanza/molto frequenti per il 59% del campione (Tabella 2).

Tabella 2. Comorbilità più frequenti con il DB. Dati espressi in percentuale.

	Non frequente - poco frequente	Abbastanza frequente	Frequente - molto frequente
Disturbi psichiatrici	47%	27%	26%
Altri disturbi in comorbilità	41%	32%	27%

Disturbi psichiatrici: disturbi d'ansia; disturbi del comportamento alimentare; ADHD; disturbo ossessivo compulsivo; disturbo di panico; disturbo post-traumatico da stress.
Altri disturbi in comorbilità: patologie metaboliche; patologie dermatologiche; patologie respiratorie; patologie muscolo scheletriche; patologie cardiovascolari; diabete mellito 1 e 2.

La seconda domanda prende in considerazione sostanze come alcol, cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, 3,4-metilenediossimetanfetamina-MDMA, allucinogeni, barbiturici, oppiacei, benzodiazepine. Le sostanze più ipotizzate in relazione con il DB sono l'alcol per il 77% del campione, la cannabis (64%), la cocaina (69%) e le benzodiazepine (69%). Le altre sostanze sono ritenute essere poco in relazione con il DB (Figura 1).

Politerapia, monitoraggio e litemia

Riguardo l'utilizzo del litio nei diversi disturbi dell'umore (indagato con la domanda 3), si nota che il campione utilizza (anche molto) il litio nel DB tipo I (85%), nel DB tipo II (75%), nella depressione resistente (57%), nell'episodio misto (56%), nel disturbo a cicli rapidi (51%), nella depressione maggiore con caratteristiche miste (56%), nell'episodio maniacale acuto (69%), nella profilassi maniacale (77%) e nella prevenzione del suicidio (81%). Le altre opzioni di risposta mostrano una distribuzione più equa tra le scelte, tranne che il trattamento della distimia in cui circa la metà del campione (46%) ha dichiarato di non utilizzare (o di utilizzare poco) il litio (Tabella 3).

Continuando a indagare i protocolli di trattamento farmacologico dei disturbi dell'umore, e in particolare la co-somministrazione di diverse classi di farmaci in associazione al litio, alla domanda 4 si evidenzia che i giovani psichiatri italiani in maniera maggioritaria utilizzano per nulla (57% per vortioxetina; 42% per gli SSRI, 59% per la venlafaxina) o in maniera scarsa (53% per gli SSRI, 37% per la venlafaxina) gli antidepressivi. Un utilizzo sporadico è stato maggiormente scelto anche per gli anticonvulsivanti (58%; acido valproico/valproato/valproato chrono, lamotrigina) e le benzodiazepine (58%; delorazepam, alprazolam). Diversamente, per quanto riguarda la classe farmacologica degli antipsicotici (aripiprazolo, quetiapina, olanzapina, paliperidone, aloperidolo, asenapina, clozapina) la popolazione oggetto di studio mostra una più equa distribuzione tra le scelte disponibili (Figura 2).

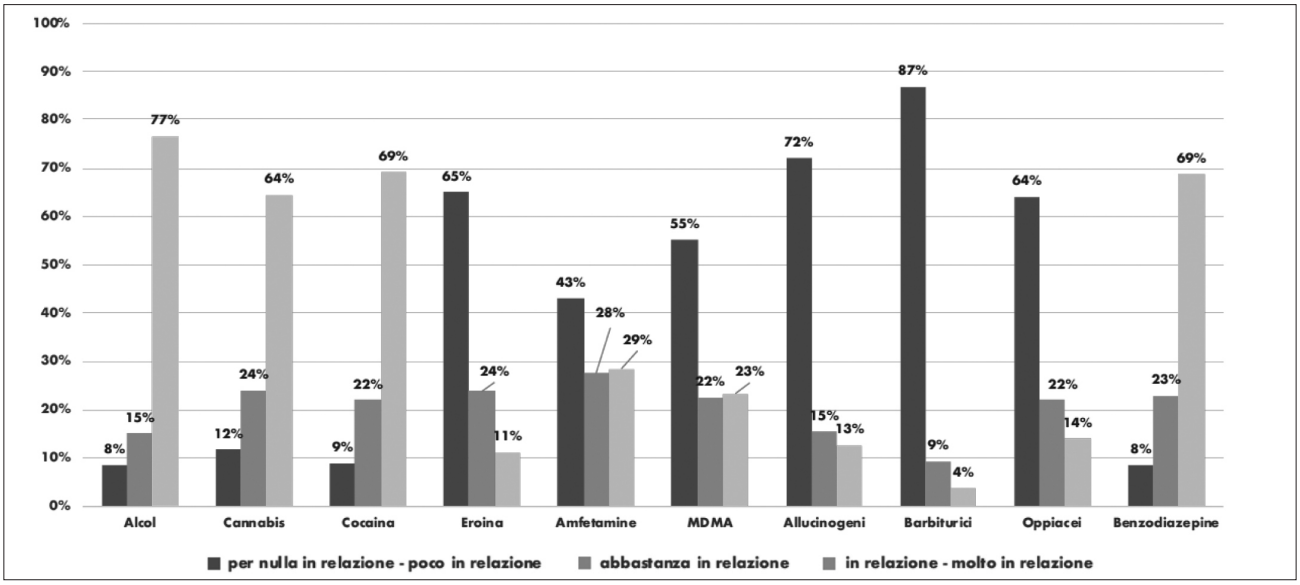

Figura 1. "Quali sono le sostanze d'abuso maggiormente in relazione con il DB?".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

Tabella 3. "In quali tipologie di disturbo dell'umore utilizza il litio?". Dati espressi in valore assoluto.

	1 - non lo utilizzo	2 - lo utilizzo poco	3 - lo utilizzo abbastanza	4 - lo utilizzo	5 - lo utilizzo molto
DB I	0	8	23	55	128
DB II	6	18	31	88	71
Episodio maniacale acuto	2	25	39	79	69
Episodio depressivo acuto	22	68	47	41	36
Prevenzione suicidio	5	16	19	69	105
Depressione maggiore con caratteristiche miste	10	41	57	71	35
Depressione maggiore con andamento stagionale	19	36	76	61	22
Depressione maggiore con caratteristiche atipiche	27	51	79	41	16
Depressione maggiore con caratteristiche psicotiche	26	53	68	52	15
Depressione maggiore con caratteristiche melanconiche	40	48	34	77	15
Depressione resistente	13	32	48	66	55
Disturbo depressivo persistente (distimia)	65	54	47	41	7
Disturbo ciclotimico	35	45	51	61	22
Cicli rapidi	18	39	47	69	41
Misto	12	38	44	86	34
Profilassi depressiva	18	47	68	30	51
Profilassi maniacale	0	13	36	68	97

DB= disturbo bipolare.

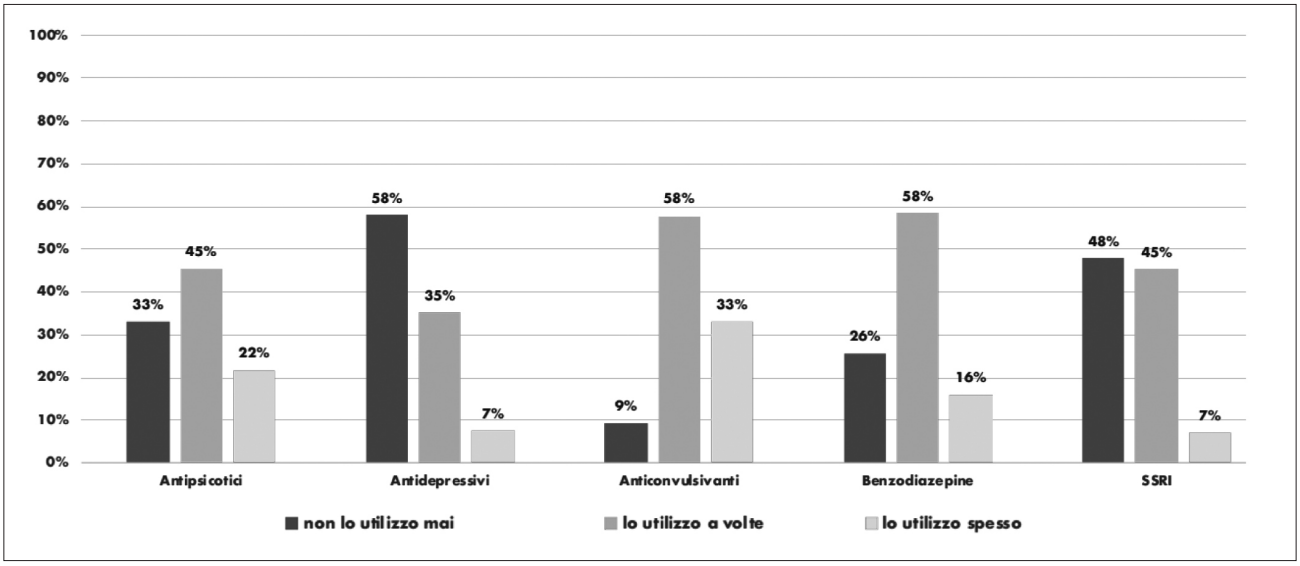

Figura 2. "Quali sono i farmaci che maggiormente associa al litio durante la fase di mantenimento?".

Legenda: Antipsicotici: Aripiprazolo, Quietiapina, Olanzapina, Paliperidone, Aloperidolo, Asenapina, Clozapina; Antidepressivi: Vortioxetina; Anticonvulsivanti: Acido valproico/ Valproato/ Valproatochrono, Lamotrigina; Benzodiazepine: Delorazepam, Alprazolam; SSRI: Escitalopram, Sertralina; SNRI: Venalfaxina. Dati espressi in percentuale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

Nelle domande dalla 5 alla 7 l'obiettivo è stato quello di indagare la frequenza dei diversi esami di monitoraggio effettuati, con particolare attenzione rivolta alla cadenza del dosaggio della litiemia. La conoscenza dei corretti livelli sierici di litio in un paziente adulto è stata indagata nella domanda 8.

In questo contesto, quindi, i dati mostrano come la maggior parte dei partecipanti ritiene utile valutare la litiemia ogni settimana nel primo mese di trattamento (66%), ogni mese dal 2° al 6° mese di trattamento (71%), ogni 3 mesi dal 7° al 12° mese di trattamento (62%) e, in maniera non molto dissimile nelle percentuali, sia ogni 3 mesi (42%) che ogni 6 mesi (48%) oltre il 13° mese di trattamento.

Passando alle percentuali dell'esecuzione degli esami di monitoraggio prima di iniziare un trattamento con il litio, nell'ambito della valutazione di parametri fisici ed ematologici, gli esami più prescritti sono il peso corporeo (86%), il Body Mass Index (BMI; 80%), la pressione arteriosa (74%), la frequenza cardiaca (86%), l'elettrocardiogramma (ECG; 97%), l'esame urine (68%) e l'emocromo (96%). Con meno frequenza sono effettuate la misurazione della circonferenza della vita (46%) e del collo (13%).

La funzionalità renale è largamente indagata misurando i valori di creatininemia (100%), la velocità di filtrazione glomerulare (87%) e l'urea (82%), mentre meno utilizzati sono le valutazioni della concentrazione di albumina (51%). Il test della desmopressina e l'ecografia renale sono usati nel 5% dei casi.

Per quanto riguarda la funzionalità tiroidea, vengono prescritti esami per la valutazione della concentrazione ematica della tireotropina (TSH; 100%), della triiodotironina (FT3; 87%), della tiroxina (FT4; 87%). La funzionalità paratiroidea viene valutata principalmente attraverso la valutazione del calcio sierico (88%). Solo il 37% dei partecipanti effettua la valutazione del paratormone (PTH).

La funzionalità epatica viene diffusamente indagata tramite l'alanina aminotransferasi (ALT; 79%), l'aspartato aminotransferasi (AST; 79%) e la bilirubina (67%). Anche i dosaggi ematici del sodio (93%) e del potassio (94%) vengono largamente prescritti cosi come il profilo lipidico/metabolico tramite la valutazione del colesterolo totale (84%), delle High-Density Lipoprotein (HDL; 80%), delle Low-Density Lipoprotein (LDL; 75%), dei trigliceridi (79%) e del glucosio (81%). L'elettroencefalogramma è prescritto solo nel 10% dei casi (Tabella 4).

Infine, la conoscenza dei livelli sierici di litio raccomandati è espressa nei dati raccolti nella Tabella 5. La maggioranza dei partecipanti ritiene che il dosaggio di 0,6 mmol/L sia raccomandato per il trattamento delle fasi depressive (43%) e per la profilassi/mantenimento (59%), mentre per la mania in fase acuta è raccomandato un dosaggio di 0,8 mmol/L (70%) (Tabella 5).

Tabella 4. "Quali sono, in base alla sua esperienza clinica, gli esami di monitoraggio che prescrive/esegue prima di iniziare un trattamento con litio?". Dati espressi in numero assoluto e in percentuale.

Esame	Sì	No
ALT	169 (79%)	45 (21%)
AST	168 (79%)	46 (21%)
Bilirubina	143 (67%)	71 (33%)
Sodio sierico	198 (93%)	16 (7%)
Potassio sierico	201 (94%)	13 (6%)
Calcio sierico	189 (88%)	25 (12%)
Colesterolo totale	180 (84%)	34 (16%)
HDL	172 (80%)	42 (20%)
LDL	160 (75%)	54 (25%)
Trigliceridi	169 (79%)	45 (21%)
Glucosio	174 (81%)	40 (19%)
Elettroencefalogramma	22 (10%)	192 (90%)

Legenda: ALT= alanina amino transferasi; AST= aspartato transaminasi; HDL= High-Density Lipoprotein; LDL= Low-Density Lipoprotein.

Tabella 5. "Secondo la sua pratica clinica, quali sono i livelli sierici di litio (litiemia) raccomandati in un paziente DB adulto (18-60 anni)?". Dati espressi in valore assoluto.

Litiemia (mmol/L)	0,5	0,6	0,7	0,8
Inizio terapia	26	113	55	20
Fase maniacale acuta	3	16	46	149
Fasi depressive	40	92	44	38
Profilassi/Mantenimento	34	127	42	11

Motivazioni rispetto all'utilizzo e alla sospensione del litio e uso in gravidanza

Andando a indagare le motivazioni più importanti che portano alla scelta di una terapia con il litio, nella domanda 9 l'aspetto ritenuto più importante è la sua efficacia nella riduzione del rischio suicidario (89%), nelle fasi depressive (61%), nelle fasi maniacali (84%) e soprattutto nella prevenzione delle ricadute (95%). Al contrario, la domanda 10 mostra i fattori che, secondo i giovani psichiatri italiani, possono portare più frequentemente alla sospensione della terapia; i principali fattori ritenuti importanti o molto importanti per la sospensione del litio sono la comparsa di effetti indesiderati di tipo renale (76%), la scarsa aderenza dei pazienti (67%), gli effetti indesiderati cardiovascolari (59%) e la gravidanza o la sua pianificazione (50%). Non sono considerati fattori rilevanti nel determinare la sospensione della terapia, invece, l'aumento di peso (41%), gli effetti collaterali di tipo gastrointestinale (40%) e gli effetti cognitivi (33%), così come gli effetti indesiderati di tipo tiroideo e i tremori.

Data l'estrema accortezza da riservare alle pazienti in età fertile e che non escludono una gravidanza, la domanda 11 mostra come la maggioranza dei soggetti (94%) ritiene poco appropriata la gestione senza nessuna terapia di una donna in età fertile affetta da DB. Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, sono sconsigliati l'uso del valproato (93%) e la lamotrigina (66%), così come le associazioni litio+valproato (93%) e litio+quetiapina (42%). Il 49% dei partecipanti ritiene invece adeguata/molto adeguata la monoterapia con litio (Figura 3).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

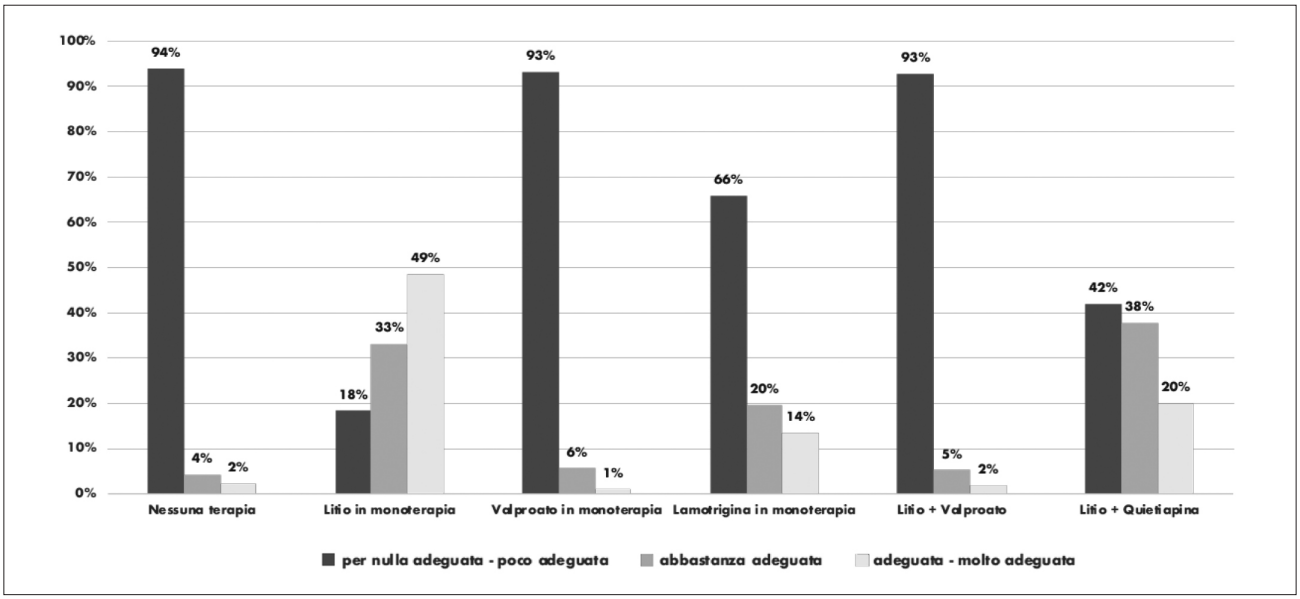

Figura 3. "Secondo la sua pratica clinica, in una paziente con DB donna in età fertile e che non esclude una gravidanza, che tipo di terapia pensa sia più adeguata?". Dati espressi in percentuale.

Direttamente collegata risulta, quindi, la domanda 12, le cui risposte indicano come il 39% del campione consiglia di continuare la terapia con il litio, il 39% di ridurre il dosaggio durante i 9 mesi della gravidanza e il 45% di ridurlo nei primi 3 mesi. Il 72% sconsiglia la sospensione immediata del litio e lo switch ad altro stabilizzante dell'umore, ed è sostanzialmente concorde nel non consigliare mai la sospensione immediata del litio (72%) o lo switch ad altro stabilizzante dell'umore (73%).

Vantaggi del Litio RP

L'ultimo argomento oggetto della survey è il litio RP. Nella domanda 13, in cui vengono indagati i principali vantaggi che i giovani psichiatri conferiscono al litio RP, la maggioranza si indirizza verso la scelta della formulazione RP in termini di minori effetti secondari a breve termine (52%), a lungo termine (58%). Altri aspetti che vengono riconosciuti vantaggiosi da parte dei giovani psichiatri sono la riduzione dei picchi di concentrazione sierica (59%), l'aderenza alla terapia (70%), la possibilità di mono-somministrazione giornaliera (74%) e una concentrazione ematica più stabile (64%), una migliore qualità della vita (55%). Questi dati non vengono considerati vantaggiosi solo contro la formulazione a rilascio immediato (RI), ma anche verso altri stabilizzanti dell'umore (50%). Viceversa, la maggioranza del campione si trova per nulla d'accordo con una maggiore efficacia (51%) e una più rapida comparsa d'azione (64%) del litio RP versus litio RI (Figura 4).

Oltre che indagare i vantaggi della formulazione RP, la survey tramite la domanda 14 mostra che i partecipanti non sono d'accordo riguardo la riduzione dei rischi ormonali legati al malfunzionamento della tiroide (47%) e la riduzione dell'aumento di peso (51%).

Per concludere, quindi, i dati della domanda 15 riguardo lo switch tra formulazione RI e RP evidenziano che il campione considera lo switch per migliorare l'aderenza al trattamento (48%) e per i minori effetti indesiderati dati dalla formulazione RP (46%), mentre non lo consiglierebbe per la potenziale maggiore efficacia (45%). Anche il paziente stabile con carbonato di litio risulta essere un paziente ideale per lo switch (56%) (Figura 5).

In sintesi, i risultati finora riportati mostrano una certa uniformità nelle risposte, evidenziando come, per i giovani psichiatri italiani, il DB sia una patologia complessa e suscettibile di comorbidità psichiatriche e mediche, nonché di un concomitante uso di sostanze (in particolare l'alcol, cannabis, cocaina e benzodiazepine). Per quanto riguarda il litio, invece, la maggioranza del campione lo usa nel DB I e II, molto spesso in monoterapia o con antipsicotici di seconda generazione. In generale, la litiemia è monitorata in maniera serrata nei mesi che seguono l'introduzione della terapia con litio; sono anche diversi gli esami ematochimici (unica eccezione la valutazione del PTH) e strumentali che si ritengono utili per la valutazione degli effetti collaterali. Ritenendo il litio estremamente utile per la prevenzione del suicidio e delle crisi maniacali, gran parte del campione sconsiglia l'interruzione della terapia con il litio, anche in gravidanza, soprattutto per il rischio di ricadute. Infine la scelta del litio RP sembrerebbe essere indirizzata dalla sensazione di una maggiore *safety* data da un'incrementata aderenza alla terapia e da una maggiore stabilità della concentrazione ematica.

La complessità del paziente bipolare: comorbidità e doppia diagnosi

Con una prevalenza del 0,6%-1,7% in Europa (circa dell'1% in Italia)[17] i DB di tipo I e II sono tra i più comuni disturbi psichiatrici e rappresentano una complessa sfida psichiatrica, con ricadute sia mediche che sociali. I pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

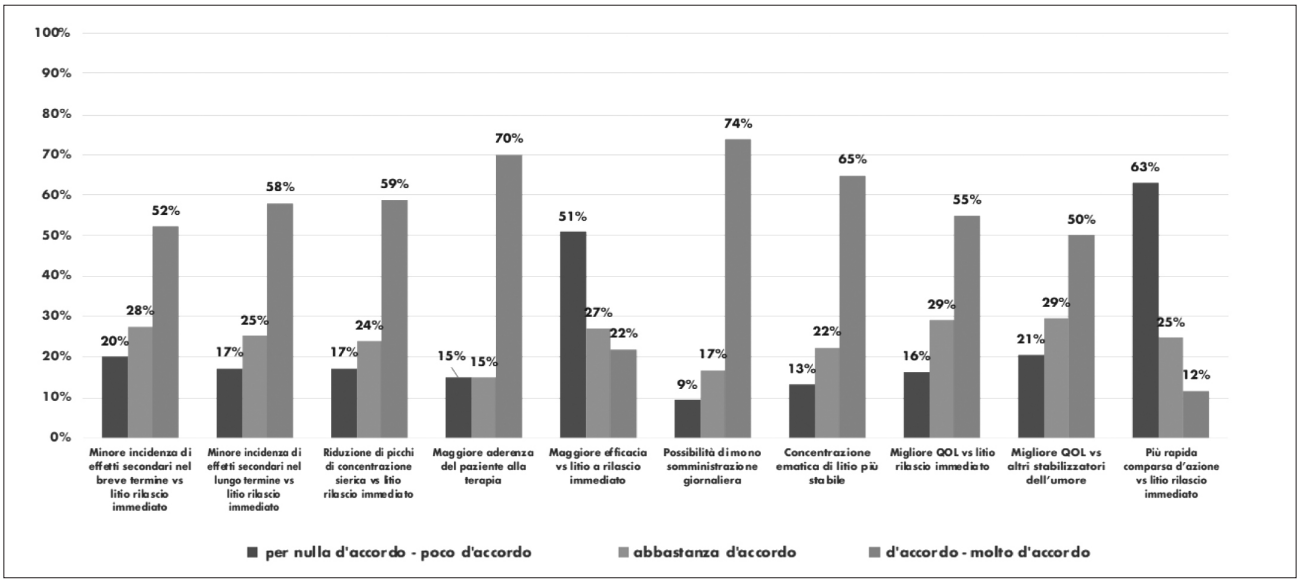

Figura 4. "Quali sono i principali vantaggi che ritiene possa avere la formulazione di litio solfato a rilascio prolungato?". Dati espressi in percentuale.

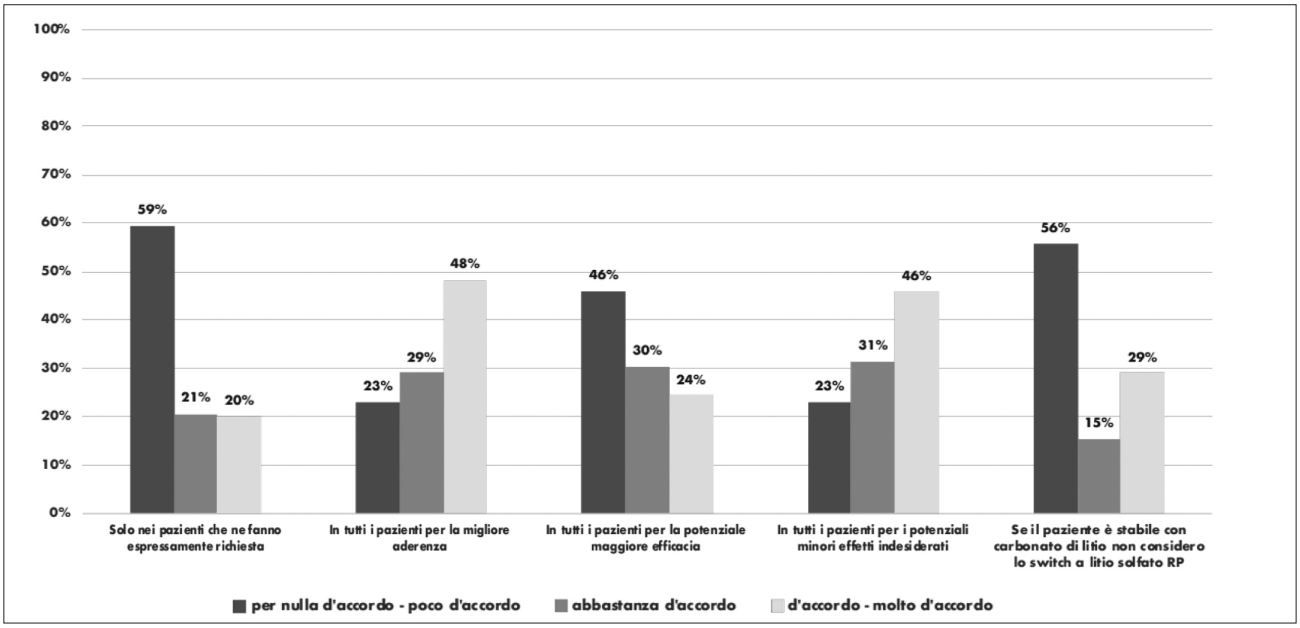

Figura 5. "In quali pazienti considera lo switch da carbonato di litio a litio solfato RP?". Dati espressi in percentuale.

con DB hanno un'aspettativa di vita ridotta di circa 9-17 anni rispetto alla popolazione generale[18]. Una comprensione completa dei meccanismi attraverso i quali il DB riduce le aspettative di vita rimane elusiva. Sappiamo che il DB costituisce potenzialmente una sindrome comprendente comorbidità psichiatriche (disturbi d'ansia, abuso di sostanze, disturbi della personalità e ADHD) e fisiche (per es., a causa di malattie cardiovascolari o diabete), oltre che la predisposizione verso precarie e negative condizioni negli stili di vita, nelle relazioni sociali e nell'adozione di comportamenti rischiosi.

I dati delle risposte alla survey riguardanti la frequenza delle comorbidità e dell'abuso di sostanze sono in linea con la letteratura scientifica internazionale. Il DB, infatti, è stato frequentemente associato ad altri disturbi psichiatrici nel 26% dei casi, confermando la possibile comorbidità con i disturbi d'ansia nel 3,5-21% dei casi[19], con i disturbi del comportamento alimentare nel 9-33%[20], con l'ADHD nel 9-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

35%[21], con il disturbo ossessivo compulsivo in circa il 21%[22] e con il disturbo post traumatico da stress (PTSD) nel 16% circa dei casi[23]. Sempre in linea con lo scenario internazionale potrebbe esservi, anche in questa survey, una probabile sottostima della frequenza di ADHD[24].

L'associazione tra DB e disturbo da uso di sostanze (SUD) è stata diffusamente studiata. Uno degli studi più ampi, condotto nell'ambito della National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), ha evidenziato come, in un campione di 43.093 soggetti americani, ci fosse una prevalenza di abuso di alcol in soggetti con DB I del 58% e di qualsiasi altra sostanza del 38%[25]. Una recente meta-analisi non solo ha confermato come sia l'alcol la principale sostanza d'abuso scelta dai pazienti bipolari (42%), ma ha evidenziato che anche l'uso di cannabis è abbastanza frequente (20%) e sottolineato come ci sia una frequenza di doppia diagnosi maggiore negli uomini piuttosto che nelle donne[26]. Il DB e le varie SUD condividono, sicuramente, alterati livelli di impulsività[27] che compromette lo stato psicofisico dell'individuo e la propensione a comportamenti rischiosi. In virtù della loro comprovata funzione inibitrice del sistema nervoso centrale e delle proprietà rilassati e ansiolitiche, l'uso di alcol[28], cannabinoidi[29] e benzodiazepine [30] sembra poter essere correlato a una "autocura" del paziente nelle fasi espansive del DB nel tentativo di ridurre l'angoscia generata dalla patologia. Anche la cocaina può essere utilizzata come un *enhancer* del tono timico in grado di controbilanciare gli effetti negativi della fase depressiva del DB[31]. Queste considerazioni, già largamente studiate e indagate, trovano un riscontro nella survey e suggeriscono la presenza di una buona consapevolezza sul tema da parte dei giovani psichiatri. Le risposte mettono, infatti, strettamente in relazione l'abuso di alcol, benzodiazepine, cannabis e cocaina con il DB con percentuali che variano dal 64% al 77%. Meno correlate sono state, invece, le altre sostanze, nonostante recenti dati riportino l'uso di nuove sostanze d'abuso come un elemento di frequente riscontro nel DB[32]. Anche altri comportamenti "addictive", come il gambling disorder e l'uso problematico di Internet dovrebbero essere tenuti in debita considerazione[33].

Litio: uso clinico, politerapia e sospensione

L'efficacia del litio in termini di profilassi nel DB è ampiamente accettata e dimostrata[34,] tanto da essere considerato, da tempo, il trattamento di riferimento per i disturbi dell'umore nelle più importanti linee-guida internazionali[35].

Dalla survey emerge che i giovani psichiatri italiani sono a conoscenza delle linee guida internazionali: utilizzano diffusamente il litio non solo nelle forme cosiddette "classiche" del DB I e DB II, ma anche nelle condizioni in cui tradizionalmente si ritiene che tale farmaco possa essere meno efficace, come negli stati misti e nelle forme a rapida ciclicità. Appare, altresì, che i giovani psichiatri italiani sono consapevoli della maggior efficacia del litio, riportata da numerosi studi, nel trattamento della mania e nella profilassi degli episodi (ipo)maniacali (in accordo con un riportato polarity index superiore a 1, a indicare una maggiore efficacia nella profilassi degli episodi maniacali rispetto agli episodi depressivi maggiori). I partecipanti hanno, inoltre, un'ottima consapevolezza dell'efficacia del litio nella prevenzione delle condotte suicidarie. In ultimo sembra emergere un buon utilizzo del litio anche nel disturbo depressivo maggiore (quindi fuori dalle indicazioni più strette delle linee guida, ma conforme alle indicazioni relative all'azione potenziante del litio nel trattamento antidepressivo). Riguardo i farmaci in associazione emerge, all'interno della classe degli antipsicotici, una buona consapevolezza dei giovani psichiatri riguardo alla migliore combinazione del litio con quetiapina e olanzapina[9]. Il trattamento con gli antipsicotici di seconda generazione, che hanno tra i loro effetti anche la capacità di regolazione dell'umore[36], viene scelto anche data la diagnosi di DB, con la corretta percezione dell'effetto destabilizzante degli antidepressivi. Questi aspetti puramente quantitativi riguardo la frequenza di utilizzo e delle associazioni sono correlati anche alla percezione dell'efficacia del trattamento con il litio.

Riguardo all'impatto degli effetti collaterali, la survey mostra che gli effetti di tipo renale e le problematiche cardiovascolari sono considerati i principali motivi di interruzione dell'assunzione. Tali eventi avversi, seppure attribuiti al litio da diverso tempo[37], sono tutt'ora considerati meno comuni[38] e dovrebbero portare alla sospensione della terapia solo dopo un'attenta analisi costi/benefici che tenga conto dello stato di salute del paziente, della tendenza del DB a ricorrere nel tempo e della gravità degli effetti collaterali occorsi.

Infine, anche la scarsa aderenza da parte del paziente può essere causa di sospensione per circa 2/3 del campione. Il DB ha un tasso di non aderenza tra il 20% e il 50% e la scarsa compliance è un fenomeno complesso e difficilmente riconducibile a modelli uniformi tra i diversi vissuti dei pazienti[39]. A questo proposito, la maggior parte dei giovani psichiatri ritiene che l'uso della formulazione di litio a rilascio prolungato possa migliorare l'aderenza al trattamento, grazie alla possibilità di una mono somministrazione giornaliera e a un migliore profilo di tollerabilità[40].

Litiemia ed esami di monitoraggio

La somministrazione della dose terapeutica del litio necessita di un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, data la ristretta "finestra terapeutica" del farmaco: l'effetto terapeutico viene ipotizzato per una litiemia a partire da 0,6 mEq/L, mentre al di sopra di 1,2 mEq/L cominciano a prevalere gli effetti tossici. Sono pertanto necessari dei controlli seriati della concentrazione plasmatica di litio. Le linee-guida NICE del 2018 descrivono in maniera esaustiva le raccomandazioni riguardanti il monitoraggio della litiemia distinguendo tra coloro che iniziano la terapia con il litio e quelli in terapia di mantenimento, tenendo sempre a precisare come sia fondamentale informare il paziente sull'utilità di una terapia portata avanti nel tempo per evitare ricadute. Quando si inizia una terapia con il litio, quindi, è consigliabile misurare i livelli plasmatici di litio una settimana dopo l'inizio e una settimana dopo ogni variazione della dose, proseguendo con i controlli settimanalmente, fino a quando i livelli risultano stabili. In questo caso, l'obiettivo è quello di mantenere il livello plasmatico di litio tra 0,6 e 0,8 mEq/L[41,42]. Per quanto riguarda la terapia di mantenimento,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

invece, si rende necessario misurare la litiemia ogni tre mesi durante il primo anno e ogni 6 mesi dopo il primo. Particolare attenzione viene rivolta dalle linee guida a determinate fasce della popolazione (anziani, pazienti con problematiche renali o tiroidee) o alle co-somministrazioni di farmaci che possono interagire con l'escrezione del litio. In questi casi, la litiemia di controllo dopo il primo anno dovrebbe essere mantenuta ogni 3 mesi.

I risultati della survey rilevano uno zelo eccessivo rispetto alle indicazioni delle linee guida, mentre risultano in linea con le indicazioni suggerite nelle schede tecniche dei farmaci a base di sali di litio. Inoltre, stando alla conoscenza dei giovani psichiatri dei livelli sierici di litio raccomandati, dalle risposte emerge la corretta percezione che i valori della litiemia sono da mantenere più alti nella fase acuta maniacale (0,8 mEq/L) e più bassi nella fase di mantenimento; la regola generale è che nei pazienti cronici è bene mantenere la dose minima efficace[9].

Un corretto dosaggio della litiemia è, inoltre, fondamentale per controllare o evitare l'insorgenza degli effetti collaterali correlati alla terapia con il litio. Gli effetti collaterali possono essere sia acuti che cronici, ma entrambi sono, nella maggior parte dei casi, transitori e di bassa intensità[43]. Appena iniziato il trattamento con il litio, effetti collaterali come tremore, stanchezza, diarrea, polidipsia, poliuria, nausea, mal di testa e vomito sono comuni[44], ma solitamente non durano più di un giorno o possono perdurare per pochi giorni o settimane in un sottogruppo di pazienti[45].

Nella terapia di mantenimento del DB, gli effetti collaterali più comuni e importanti sono a carico dei sistemi renale, endocrino, cardiaco e neurologico, ma sono correlati anche l'insorgenza di obesità e tremori[46]. Risulta fondamentale, quindi, attuare un corretto monitoraggio di diversi parametri con esami strumentali e laboratoristici prima e durante il trattamento farmacologico per riconoscere le fasi precoci o clinicamente silenti degli effetti avversi litio-relati. Per quanto riguarda le formulazioni dei protocolli degli esami di monitoraggio, le Dorset Formulary[47] suggeriscono un controllo iniziale e annuale di diversi parametri fisici e di abitudini di vita come: altezza, peso, trigliceridi, colesterolo (HDL e LDL), glucosio, pressione sanguigna e uso di alcol e tabacco.

Uno schema riepilogativo delle tempistiche suggerite per il monitoraggio degli esami di laboratorio è riportato in Tabella 6. Le risposte dei giovani psichiatri alla survey riguardo il monitoraggio prima e durante il trattamento con litio rivelano una buona padronanza e conoscenza dei protocolli, probabilmente anche con una tendenza verso l'eccesso durante la fase di mantenimento del trattamento. L'unico aspetto dissonante rispetto a quanto suggerito dalle linee-guida internazionali sembrerebbe essere la scarsa propensione alla valutazione del PTH basale. Questo dato, in controtendenza rispetto all'accurato monitoraggio della concentrazione del calcio ematico, potrebbe essere influenzato da valutazioni riguardanti gli elevati costi correlati all'esame.

Tabella 6. Tabella riepilogativa con tempistica degli esami consigliati dall'expert opinion.

	Baseline	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Annualmente
Altezza	X			X
Peso	X	+/-		
Urea/elettroliti	X	+/-	X	X
Creatinina sierica/funzione renale	X	+/-	X	
Funzionalità tiroidea e Ca^{++} sierico	X	+/-	X	
ECG	X		X	
Emocromo con formula	X			X
Condizioni fisiche generali (LDL, PA, ecc.)	X			X

Legenda: +/-= solo in casi selezionati, in cui ci sia evidenza di una specifica vulnerabilità; ECG= eletrocardiogramma; LDL= low-density lipoprotein; PA= pressione arteriosa.

Uso in gravidanza

Poiché il periodo di esordio del DB è solitamente l'adolescenza, le donne in età fertile sono particolarmente interessate da questo disturbo e dalle possibilità terapeutiche[48]. Infatti, il periodo del peri-partum è particolarmente delicato per il rischio di slatentizzare nuovi episodi di mania[49] o di psicosi[50]. Data l'elevata vulnerabilità delle donne bipolari in gravidanza[51], sono stati condotti numerosi studi per valutare la sicurezza del litio in stato gravidico. In diversi studi condotti sugli animali l'uso del litio nei primi tre mesi della gravidanza è associato ad anomalie del sistema nervoso centrale, del cuore e dei vasi sanguigni nei feti esposti[52]. Nell'uomo, accanto a studi che hanno rilevato un aumento dei rischi di malformazioni[53], molti altri studi[54] e meta-analisi[55] non hanno evidenziato alterazioni fetali di rilievo. Nell'ambito di una collaborazione internazionale in cui sono stati combinati i dati di 6 studi di coorte riguardanti 727 donne gravide affette da DB esposte al litio e altre 21.397 gravidanze di controllo con DB, è emerso che l'uso di litio non si associa a complicazioni particolarmente serie. Nella stessa metanalisi si sottolinea che, anche se l'esposizione al litio nel primo trimestre è associata a un aumento del rischio di malformazioni, essa non è correlata con gravi malformazioni cardiologiche[56]. Un fattore da tenere in considerazione durante la gravidanza è la differente clearance del litio, per le alterazioni fisiologiche della volemia e del filtrato glomerulare: mantenendo stabili i dosaggi somministrati, i livelli ematici di litio diminuiscono nel primo trimestre, con raggiungimento del nadir nel secondo trimestre, per poi aumentare nel terzo trimestre rimanendo a questi livelli nel *post partum*[57]. Pertanto, durante la gravidanza è raccomandato il monitoraggio settimanale della litiemia per aggiustare la concentrazione plasmatica materna e ridurre il rischio di tossicità[51].

I giovani psichiatri partecipanti alla survey mostrano una buona consapevolezza rispetto alla terapia più indicata in gravidanza: oltre a essere a conoscenza degli effetti teratogeni del valproato nel 10% dei bambini esposti in utero[58] e della necessità di fornire una terapia per non incorrere in pericolose ricadute, riconoscono la necessità di una terapia con il

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

litio in mono somministrazione o in combinazione con la quetiapina[59]. Oltre al riconoscimento della necessità di una terapia durante la gravidanza, però, i partecipanti mostrano un certo disorientamento riguardo la gestione del litio. Le indicazioni per i clinici rispetto all'utilizzo del litio in gravidanza sono: programmare la gravidanza; arrivare alla gravidanza con la minor dose possibile; ragionare in termini di efficacia del trattamento profilattico e in termini di litiemia plasmatica piuttosto che di dosaggio per os. È importante anche sottolineare come sia importante effettuare controlli di ultrasonografia fetale dalla 20ª settimana di gestazione ed effettuare prelievi ematici per il dosaggio della litiemia, del TSH e del FT4 nel cordone ombelicale per valutarne l'esposizione fetale intrauterina durante la gravidanza[60].

Vantaggi della formulazione a rilascio prolungato

In Italia esistono in commercio due formulazioni di litio: il litio carbonato a rilascio immediato (RI) e il litio solfato RP. Le formulazioni RI di litio vengono rapidamente assorbite e raggiungono concentrazioni sieriche di picco (C_{max}) circa 2 ore dopo la somministrazione orale. Al contrario, il picco ematico nelle formulazioni RP viene raggiunto dopo circa 4/5 ore e i valori di picco ematico sono inferiori a quelli delle formulazioni RI. Nonostante queste differenze, i valori per regimi posologici comparabili allo *steady state* sono generalmente simili. Pertanto, le formulazioni a rilascio prolungato forniscono concentrazioni sieriche di farmaco più stabili rispetto alle formulazioni RI[40]. Il più lento aumento delle concentrazioni sieriche e i valori inferiori di C_{max} con le formulazioni RP sembrano essere alla base della differenza con la formulazione RI nella frequenza e nella gravità di alcuni eventi avversi correlati al litio, inclusi tremori, crampi gastrointestinali, nausea, eruzioni cutanee, poliuria e rallentamento neuromuscolare[61]. Il miglioramento della tollerabilità della formulazione RP (che mantiene comunque la stessa efficacia clinica) è alla base del gradimento dei pazienti per il litio RP e consente di migliorare l'aderenza alla terapia proteggendo i pazienti da possibili ricadute[1] e garantendo al clinico una migliore gestione clinica[16]. Una maggiore compliance può essere assicurata anche dalla possibilità di assumere il litio RP con una mono-somministrazione giornaliera, paragonabile in termini di efficacia[62,63] e sicurezza ai classici protocolli di assunzione grazie alle ridotte fluttuazioni ematiche rispetto al litio RI[64].

Questi vantaggi sono ben conosciuti dai giovani psichiatri italiani; in particolare la migliore efficacia, la migliore aderenza, la migliore qualità della vita e la possibilità della monosomministrazione giornaliera sono gli aspetti considerati più importanti e in linea con le proprietà farmacocinetiche della formulazione RP. In ultimo, riguardo lo switch tra le due formulazioni, il principale motivo che orienta il cambiamento di formulazione è il miglioramento dell'aderenza alla terapia farmacologica, in linea con le raccomandazioni internazionali.

CONCLUSIONI

Il litio è utilizzato nel trattamento del DB e della depressione resistente al trattamento, nonché nella prevenzione del suicidio. Data la comprovata efficacia clinica, è ritenuto il gold standard non solo per il trattamento, ma anche per la profilassi di queste patologie[65]. Contrariamente a quanto atteso, i giovani psichiatri italiani hanno presentato una buona consapevolezza riguardo all'impiego del litio nella pratica clinica. In particolare, è adeguata la conoscenza delle linee guida riguardanti la sicurezza e l'attenzione verso strategie che possano migliorare l'aderenza a lungo termine. L'eccessivo zelo nel monitorare lo stato di salute del paziente trattato potrebbe essere il riflesso di un esagerato timore legato agli effetti collaterali dovuti a una litiemia incontrollata. Il livello di conoscenza della gestione del farmaco, anche nelle popolazioni speciali (pazienti con insufficienza renale o donne in gravidanza), è globalmente buono. Inoltre, risulta esserci un consenso riguardo alla caratterizzazione del paziente che potrebbe beneficiare della terapia con il litio. Le soluzioni per il trattamento delle situazioni complesse sono diffusamente comprese e attuate dalla popolazione in esame, come lo switch alla formulazione RP, il monitoraggio di diversi parametri chimico-fisici e strumentali e l'utilizzo di diversi protocolli di somministrazione (mono-somministrazione giornaliera o poli-terapia farmacologica quando necessario). Tutti questi aspetti riguardano molto da vicino la pratica clinica dei giovani psichiatri che hanno partecipato alla *survey*. Partendo, quindi, dalla buona diffusione delle conoscenze e della gestione del litio, le prospettive per il futuro riguardano la possibilità di sviluppare interventi che aumentino la diffusione delle linee-guida e del loro impiego nella pratica clinica, al fine di migliorare la scelta di trattamenti adeguati a migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da patologie psichiatriche.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Girardi P, Brugnoli R, Manfredi G, Sani G. Lithium in bipolar disorder: optimizing therapy using prolonged-release formulations. Drugs R D 2016; 16: 293-302.
2. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949. Bull. World Health Organ 2000; 78: 518-20.
3. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. Cochrane Database Syst Rev 2001; (2): CD003013.
4. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: updated meta-review of the scientific literature. Bipolar Disord 2017; 19: 575-86.
5. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence; a narrative review. Int. J. Bipolar Disord 2015; 3: 32.
6. Sani G, Perugi G, Tondo L. Treatment of bipolar disorder in a lifetime perspective: is lithium still the best choice? Clin Drug Investig 2017; 37: 713-27.
7. Forlenza OV, De-Paula VJR, Diniz BSO. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. ACS Chem Neurosci 2014; 5: 443-50.
8. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219.
9. NICE guidelines. Bipolar disorder: assessment and management. Natl Inst Heal Care Excell 2019.
10. Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landen M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. J Affect Disord 2016; 195: 50-6.
11. Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. Bipolar Disord 2016; 18: 174-82.
12. Parabiaghi A, Barbato A, Risso P, et al. Lithium use from 2000 to 2010 in Italy: a population-based study. Pharmacopsychiatry 2015; 48: 89-94.
13. Maj M. Lithium: the forgotten drug? In: Bipolar Disorder: the upswing in research and treatment. Taylor and Francis Group, 2005.
14. Fieve RR. Lithium therapy at the millennium: a revolutionary drug used for 50 years faces competing options and possible demise. Bipolar Disord 1999; 1: 67-70.
15. Tibrewal P, Ng T, Bastiampillai T, Dhillon R, Koh DH, Kulkarni S. Why is lithium use declining? Asian J Psychiatry 2019; 43: 219-20.
16. Martinotti G, Corbo M, De Berardis D, et al. Lithium in the era of prolonged-release formulations: a position paper. Res Adv Psychiatry 2018; 5: 103-6.
17. Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2009; 5: 3.
18. Staudt Hansen P, Laursen MF, Grøntved S, et al. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder. A nationwide study with 20 years of follow-up. Bipolar Disord 2019; 21: 270-5.
19. Koyuncu A, Ince E, Ertekin E, Tukel R. Comorbidity in social anxiety disorder: diagnostic and therapeutic challenges. Drugs Context 2019; 8: 212573.
20. McDonald CE, Rossell SL, Phillipou A. The comorbidity of eating disorders in bipolar disorder and associated clinical correlates characterised by emotion dysregulation and impulsivity: a systematic review. J. Affect Disord 2019; 259: 228-43.
21. Berkol TD, Yargic I, Ozyildirim I, Yazici O. Comorbidity of adult attention deficit and hyperactivity disorder in bipolar patients: prevalence, sociodemographic and clinical correlates. Noro Psikiyatr Ars 2014; 51: 97-102.
22. Peng D, Jiang K. Comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. Shanghai Arch Psychiatry 2015; 27: 246-8.
23. Otto MW, Perlman CA, Wernicke R, Reese HE, Bauer MS, Pollack MH. Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. Bipolar Disord 2004; 6: 470-9.
24. Montejano L, Sasane R, Hodgkins P, Russo L, Huse D. Adult ADHD: prevalence of diagnosis in a US population with employer health insurance. Curr Med Res Opin 2011; 27: 5-11.
25. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. J Clin Psychiatry 2005; 66: 1205-15.
26. Hunt GE, Malhi GS, Cleary M., Lai HMX, Sitharthan T. Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990-2015: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord 2016; 206: 331-49.
27. Alda M, Manchia M. Personalized management of bipolar disorder. Neurosci Lett 2018; 669: 3-9.
28. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. J Affect Disord 2009; 115: 367-75.
29. Sarvet AL, Wall MM, Keyes KM, Olfson M, Cerdá M, Hasin DS. Self-medication of mood and anxiety disorders with marijuana: higher in states with medical marijuana laws. Drug Alcohol Depend 2018; 186: 10-5.
30. Lazareck S, Robinson JA, Crum RM, Mojtabai R, Sareen J, Bolton JM. A longitudinal investigation of the role of self-medication in the development of comorbid mood and drug use disorders: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC). J Clin Psychiatry 2012; 73: e588-93.
31. Conner KR, Pinquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. Drug Alcohol Depend 2008; 98: 13-23.
32. Acciavatti T, Lupi M, Santacroce R, et al. Novel psychoactive substance consumption is more represented in bipolar disorder than in psychotic disorders: a multicenter-observational study. Hum. Psychopharmacol. 2017; 32.
33. Fineberg NA, Demetrovics Z, Stein DJ, et al. Manifesto for a european research network into problematic usage of the Internet. Eur Neuropsychopharmacol 2018; 28: 1232-46.
34. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, Viguera AC. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. Harv Rev Psychiatry 2002; 10: 59-75.
35. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the british association for psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30: 495-553.
36. Ketter TA, Nasrallah HA, Fagiolini A. Mood stabilizers and atypical antipsychotics: bimodal treatments for bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 2006; 39: 120-46.
37. Radomski JL, Fuyat HN, Nelson AA, Ssmith PK. The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. J Pharmacol Exp Ther 1950; 100: 429-44.
38. Bendz H, Schon S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int 2010; 77: 219-24.
39. Chakrabarti S. Treatment-adherence in bipolar disorder: a patient-centred approach. World J Psychiatry 2016; 6: 399-409.
40. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: clinical pharmacology and therapeutic monitoring. CNS Drugs 2009; 23: 331-49.
41. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: recommendations from clinical practice guidelines. J Affect Disord 2017; 217: 266-80.
42. Malhi GS, Gershon S, Outhred T. Lithiumeter: version 2.0. Bipolar Disord 2016; 18: 631-41.
43. Malhi GS, Berk M. Is the safety of lithium no longer in the balance? Lancet 2012; 379: 690-2.
44. Lydiard RB, Gelenberg AJ. Hazards and adverse effects of lithium. Annu Rev Med 1982; 33: 327-44.
45. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part III: clinical safety. CNS Drugs 2009; 23: 397-418.
46. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. Aust N Z J Psychiatry 2012; 46: 192-211.
47. NHS. Lithium Prescribing and Monitoring Guidelines. Dorset Formul 2016.
48. Fava M, Hwang I, Rush AJ, Sampson N, Walters EE, Kessler RC. The importance of irritability as a symptom of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication. Mol Psychiatry 2010; 15: 856-67.
49. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. Can J Psychiatry 2002; 47: 426-36.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.129.45.92 Mon, 06 May 2024, 14:42:49

50. Doucet S, Jones I, Letourneau N, Dennis CL, Blackmore ER. Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. Arch Womens Ment Health 2011; 14: 89-98.
51. Neri C, De Luca C, D'Oria L, et al. Managing fertile women under lithium treatment: the challenge of a teratology information service. Minerva Ginecol 2018; 70: 261-7.
52. Chen J, Han M, Manisastry SM, et al. Molecular effects of lithium exposure during mouse and chick gastrulation and subsequent valve dysmorphogenesis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008; 82: 508-18.
53. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. Am J Psychiatry 2014; 171: 785-94.
54. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. Expert Opin Drug Saf 2012; 11: 425-37.
55. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012; 379: 721-8.
56. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. Lancet Psychiatry 2018; 5: 644-52.
57. Wesseloo R, Wierdsma AI, van Kamp IL, et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. Br J Psychiatry 2017; 211: 31-6.
58. AIFA. Farmaci contenenti valproato: rischio di esiti avversi della gravidanza. 2014.
59. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015; 116: 315-20.
60. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. Int J Bipolar Disord 2018; 6: 26.
61. Bowden CL. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 6: 13-9; discussion 20.
62. Durbano F, Mencacci C, Dorigo D, Riva M, Buffa G. The long-term efficacy and tolerability of carbolithium once a day: an interim analysis at 6 months. Clin Ter 2002; 153: 161-6.
63. Ljubicic D, Letica-Crepulja M, Vitezic D, Bistrovic IL, Ljubicic R. Lithium treatments: single and multiple daily dosing. Can J Psychiatry 2008; 53: 323-31.
64. Castrogiovanni PA. Novel slow-release formulation of lithium carbonate (carbolithium once-a-day) vs. standard carbolithium: a comparative pharmacokinetic study. Clin Ter 2002; 153: 107-15.
65. Nolen WA. More robust evidence for the efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorder: should lithium (again) be recommended as the single preferred first-line treatment? Int J Bipolar Disord 2015; 3: 1.