

COVID-19 e LITIO

Occorre osservare come i quesiti presenti in ogni sezione siano connessi reciprocamente e debbano pertanto venir letti insieme. Per ogni quesito clinico è disponibile un link che rimanda all'evidenza a supporto della raccomandazione fornita.

Si invita a leggere le seguenti raccomandazioni insieme alle indicazioni istituzionali per la garanzia della protezione individuale e la prevenzione dell'infezione da COVID.

Risorse utilizzate per "COVID-19 e LITIO": Public Health England, Royal College of Psychiatrists (RCPsych), Prof D Taylor (Director of Pharmacy and Pathology at Maudsley Hospital, London), SLAM NHS Trust, RCN, RCGP, AIFA, SIP.

Posso impostare nel mio paziente la terapia con litio?

Sì, ma tale decisione dovrà essere ponderata con attenzione, considerando da una parte la necessità clinica e dall'altra l'effettiva possibilità di garantire l'adeguato monitoraggio del litio così come indicato dalle linee guida NICE ([QS95 – Quality statement 5](#)).

I clinici dovranno seguire il consueto schema utilizzato per l'impostazione del litio (vedi la nota 1 a fondo pagina per ulteriori dettagli). Considerato lo stretto monitoraggio ematico richiesto nella fase iniziale, si dovranno soppesare accuratamente le possibili alternative terapeutiche (vedi il quesito clinico 2).

Qualora i pazienti fossero sottoposti a regime di auto-isolamento o fossero sintomatici per l'infezione da COVID-19, l'inizio della terapia con litio dovrà essere rinviato (si vedano le ulteriori e più dettagliate raccomandazioni fornite nelle risposte ai quesiti sottostanti).

In generale, per tutti i medicinali psicotropi:

- Occorre considerare attentamente se sia il momento migliore per cambiare o interrompere terapie con farmaci antidepressivi, ansiolitici o antipsicotici. In alcuni casi questa decisione può essere inevitabile, ma il rationale clinico alla base di tale scelta deve essere documentato accuratamente e deve essere in ogni caso impostato un adeguato monitoraggio.
- A molti pazienti si può consigliare di continuare la consueta terapia farmacologica sino a che non possa essere discussa direttamente col curante per prendere una decisione condivisa. In ogni caso occorre tenere in considerazione il fatto che l'ansia, i sintomi depressivi e psicotici possono facilmente andare incontro ad un peggioramento in caso di importanti stress e situazioni di sconvolgimento sociale. I pazienti saranno infatti soggetti ad un maggior rischio di ricaduta o ricorrenza di disturbi affettivi o psicotici.
- Raccomandare ai pazienti di continuare il consueto dosaggio terapeutico sino a che le misure cautelative adottate dal sistema sanitario durante la pandemia COVID-19 non verranno meno; solo allora considerare in accordo con il proprio medico una riduzione di dose o l'interruzione del farmaco.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

Se non posso iniziare la terapia con litio, quali opzioni sono disponibili?

La decisione di impostare il litio oppure un altro trattamento deve contemplare la specifica diagnosi e le alternative terapeutiche disponibili, tenendo in considerazione le possibili difficoltà nel garantire un adeguato e stretto monitoraggio ematico durante la pandemia di COVID-19.

Si invita quindi a far riferimento a linee guida locali o nazionali per ulteriori raccomandazioni.

Fra le linee guida internazionali si includono a titolo esemplificativo:

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>

https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf

https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Antidepressants.pdf

Altre fonti informative di rilievo includono:

<https://www.bmj.com/content/346/bmj.f3646.long> (Cipriani et al)

<http://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/04/Smith-2017.pdf> (Smith et al)

<http://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/04/Zhou-2015.pdf> (Zhou et al)

Che indicazioni devo fornire ai pazienti già in terapia stabilmente con litio?

In generale, ricordare a tutti i pazienti:

- Di non interrompere l'assunzione di litio in maniera improvvisa se non su raccomandazione medica.
- Di assicurarsi di non terminare la disponibilità del farmaco prima di essersene assicurati l'ulteriore approvvigionamento data la possibilità di ritardi nelle consegne dei medicinali.
- Di richiedere un consulto medico nel caso in cui sviluppino diarrea o vomito o accusino malessere acuto per qualsiasi ragione.
- Di mantenere un adeguato introito idrico, in particolare in caso di febbre, immobilizzazione per lunghi periodi o polmonite.
- Di informare i propri curanti in caso di cambiamenti apportati alla terapia farmacologica in corso.
- Di non assumere FANS da banco (ad esempio l'ibuprofene). I pazienti in terapia con litio potranno utilizzare il paracetamolo in caso di sintomatologia algica o sintomi influenzali.

I clinici sono tenuti a seguire le linee guida nazionali o locali per l'inizio e la prosecuzione della terapia con litio, posto che il paziente non appartenga ad un gruppo a rischio (si veda il quesito successivo per ulteriori informazioni). La nota 1 a fondo pagina contiene raccomandazioni riguardo ai suddetti gruppi. Laddove possibile deve essere continuato il monitoraggio standard del litio seguendo le tempistiche consigliate, tuttavia è possibile diminuire la frequenza di monitoraggio in caso di pazienti a basso rischio, che sono stabilizzati in terapia con litio da almeno un anno in assenza di rilevanti problematiche di salute. I pazienti dovrebbero mantenere una buona salute fisica, un adeguato apporto idrico e tornare il prima possibile ad un monitoraggio standard della litiemia.

Raccomandazioni per l'esecuzione prioritaria del monitoraggio di routine (compreso quello dei farmaci psicotropi) nell'ambito della medicina generale sono contenute [qui](#).

Un utile algoritmo per guidare le decisioni cliniche ponderando in maniera bilanciata salute mentale, assistenza medica e sociale è disponibile [qui](#).

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Quali sono i gruppi a rischio che necessitano di un monitoraggio più frequente della litiemia?

Gruppi a più alto rischio, nei quali è raccomandato un monitoraggio trimestrale:

- anziani
- pazienti che hanno recentemente iniziato o terminato farmaci che interagiscono con il litio (i.e., FANS, ACE inibitori, ARB, diuretici). In particolare, nei pazienti già in terapia con litio che devono iniziare una terapia con diuretici, la dose di litio dovrebbe essere ridotta dal 25 al 50% e la litiemia misurata due volte a settimana.
- pazienti con IRC
- alterato funzionamento tiroideo
- rialzo della calcemia
- scarso controllo del disturbo

- scarsa aderenza alle terapie
- litiemia > 0.8mmol/L

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Come mi devo comportare nel caso di un paziente in terapia con litio sottoposto ad auto-isolamento in assenza di sintomi suggestivi per infezione o COVID-19?

- Continuare il trattamento con litio
- Pazienti in regime di auto-isolamento potrebbero essere impossibilitati a recarsi ad eseguire il monitoraggio della litiemia
- Contemplare la possibilità di rinviare il prelievo. La decisione di estendere l'intervallo di monitoraggio deve essere basata sulle caratteristiche del singolo caso ma in generale può essere considerata per i pazienti stabilizzati da più di un anno in assenza di altri fattori di rischio.
- Nel caso in cui il paziente appartenga ad una delle categorie ad alto rischio sopramenzionate, occorre fare il possibile per assicurare il monitoraggio standard della litiemia.
- Nei rari casi in cui si consideri non sicuro proseguire la terapia con litio, dato l'alto rischio e l'impossibilità di seguire un adeguato monitoraggio ematico per lunghi periodi, i clinici devono:
 - considerare e discutere trattamenti alternativi da iniziare al posto del litio;
 - cercare di interrompere il litio lentamente – nel corso di almeno un mese.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

Come mi devo comportare qualora un paziente in terapia di mantenimento con litio descriva sintomi suggestivi di infezione o in particolare di COVID-19?

Si ricordi che:

- Il trattamento in atto, e la dose utilizzata, devono essere regolati sulla base della litiemia.
- I pazienti febbrili potrebbero disidratarsi e la litiemia alzarsi, aumentando il rischio di sviluppo di tossicità. Occorre prestare attenzione a potenziali segni di tossicità quali tremori grossolani, debolezza muscolare o fascicolazioni, distress gastrico (diarrea, gastralgia, vomito), instabilità motoria, disturbi dell'eloquio, visione offuscata, confusione

Se si riscontrano lievi sintomi suggestivi di infezione da COVID-19:

- Continuare il trattamento con litio.
- Continuare il consueto monitoraggio laddove possibile – fare riferimento a linee guida locali per il monitoraggio dello stato di salute in pazienti positivi o sospetti per COVID.
- Invitare i pazienti a mantenere un adeguato introito idrico, a non usare ibuprofene in caso di febbre, e a riferire un qualsiasi peggioramento dei sintomi dell'infezione da COVID-19.
- Ricordarsi che qualsiasi patologia intercorrente, in particolare quelle che inducono febbre o riducono l'apporto idrico, possono causare un'intossicazione da litio nonostante un dosaggio farmacologico costante.
- Indagare possibili effetti collaterali indotti dal litio o segni di tossicità.

Qualora si riscontrino sintomi da moderati a gravi di infezione da COVID o qualora il paziente appartenga ad un gruppo ad alto rischio (vedere sopra):

- Richiedere urgentemente esami di funzionalità renale e litiemia – ciò può essere attuato tramite servizi di primo o secondo livello in base alla diversa organizzazione locale.
- Invitare i pazienti a mantenere un adeguato introito idrico, a non usare ibuprofene in caso di febbre, e a riferire un qualsiasi peggioramento dei sintomi dell'infezione da COVID-19.
- Ricordarsi che qualsiasi patologia intercorrente, in particolare quelle che inducono febbre o riducono l'apporto idrico, possono causare un'intossicazione da litio nonostante un dosaggio farmacologico costante.
- Indagare possibili effetti collaterali indotti dal litio o segni di tossicità.

- La decisione di sospendere temporaneamente il litio o raccomandare una riduzione di dose dipende anche dalle circostanze particolari del singolo caso, tenendo a mente che l'improvvisa interruzione del litio è associata ad un alto rischio di ricaduta.
- In base ai livelli ematici, i clinici potrebbero dover correggere la dose e/o incrementare la frequenza di monitoraggio della litiemia. Se la litiemia è elevata o la funzione renale è compromessa, occorre richiedere urgentemente una consulenza specialistica.
- Considerare che, nel caso si prospetti la necessità di ricovero in UTI con ricorso alla ventilazione invasiva, il litio può prolungare l'effetto dei bloccanti neuromuscolari e pertanto occorrerà particolare attenzione nella somministrazione di questi ultimi.

In pazienti con importanti sintomi influenzali o compatibili con COVID in cui vi sia un alto rischio di disidratazione o disfunzione renale, o laddove non sia possibile monitorare in maniera affidabile sintomi suggestivi di tossicità da litio:

- Sospendere il litio.
- Misurare urgentemente la litiemia ed eseguire esami ematici di routine comprensivi di creatinina, urea ed elettroliti.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

I pazienti possono assumere ibuprofene per alleviare i propri sintomi?

Seppur attualmente non vi sia una chiara evidenza che l'assunzione di ibuprofene possa aggravare l'infezione da COVID, occorre raccomandare ai pazienti di assumere il paracetamolo come rimedio sintomatico, a meno che esso non sia stato espressamente controindicato dal proprio medico.

È molto importante che pazienti in terapia con litio non assumano FANS in assenza di indicazione medica poiché il concomitante utilizzo di FANS e litio può incrementare il rischio di tossicità da litio.

Attualmente le linee guida raccomandano di non interrompere l'assunzione di FANS prescritti per altre condizioni mediche. I FANS possono essere prescritti insieme al litio – posto che i livelli ematici di litio vengano regolati e monitorati ogni 3 mesi (per ulteriori dettagli si invita a prendere visione delle linee guida locali e nazionali).

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

I livelli ematici di litio possono venir influenzati dall'infezione da COVID-19?

Possibili effetti sulla funzione renale

Alcuni [report preliminari](#) suggeriscono che “la disfunzione renale all'ingresso e l'insufficienza renale acuta (IRA) durante l'ospedalizzazione siano associati ad un aumento del rischio di morte intraospedaliera” in pazienti con infezione da COVID. Perciò il possibile effetto del litio sulla funzione renale deve essere tenuto a mente quando si trattano pazienti che sviluppano l'infezione.

Possibili interazioni fra farmaci

- Qualora FANS e farmaci che agiscono sull'enzima convertitore dell'angiotensina (e.g., ACE inibitori) siano sospesi durante l'infezione da COVID, si ricordi che questo può causare un abbassamento della litiemia.
- Bisogna ricordare che vi sono alcune interazioni fra il litio e i farmaci utilizzati per trattare l'infezione da COVID. Si veda al riguardo la tabella contenuta a pagina 13 del documento della Società Italiana di Psichiatria.

Disidratazione, introito idrico e dieta

- La disidratazione è la più importante causa di tossicità da litio. Pazienti con COVID possono sviluppare febbre e perciò essere a rischio di disidratazione. Episodi di vomito, diarrea e l'infezione stessa (specialmente in caso di sudorazione profusa) possono richiedere una riduzione di dose o l'interruzione del farmaco (vedi sopra).

- Occorre ricordare a tutti i pazienti di mantenere un adeguato introito idrico, in particolare in caso di febbre, immobilità prolungata o sviluppo di infezione polmonare.
- Pazienti isolati al domicilio con limitati approvvigionamenti potrebbero cambiare significativamente la loro dieta e perciò anche l'introito di sodio che a sua volta potrebbe influire sulla litiemia.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

I pazienti in terapia con litio sono soggetti ad un più elevato rischio di sviluppare l'infezione da COVID-19?

Non vi è evidenza che il litio aumenti il rischio di sviluppare infezioni come infezioni delle vie respiratorie o complicanze quali polmoniti *ab ingestis*.

[\[link\]](#)

Posso cambiare la frequenza del monitoraggio ematico (i.e., saltare o rinviare prelievi programmati)?

- I prelievi ematici standard previsti per il monitoraggio del litio sono indicati nelle linee guida [NICE 185](#), aggiornate a Febbraio 2020. Si veda la nota 1 a fondo pagina per un riepilogo.
- La decisione di estendere l'intervallo di monitoraggio deve essere basata sulle caratteristiche del singolo caso ma in generale può essere considerata per i pazienti stabilizzati da più di un anno in assenza di altri fattori di rischio.
- La maggior parte dei pazienti in terapia con litio vengono monitorati in servizi di cura di primo livello e ciò deve essere continuato laddove possibile. Nel caso in cui i pazienti siano impossibilitati a recarsi nei consueti servizi per l'esecuzione dei prelievi ematici, occorre considerare la possibilità di effettuare il monitoraggio ematico in un'altra struttura oppure ricorrere a servizi di secondo livello in base all'organizzazione locale.
- Pazienti a rischio (vedi sopra) devono continuare a monitorare la litiemia regolarmente ogni 3 mesi.

[\[link\]](#) [\[link\]](#)

Occorre valutare un aggiornamento nella formazione dello staff?

Considerare l'aggiornamento della formazione dello staff in merito agli aspetti chiave del monitoraggio medico in maniera tale da garantire un numero adeguato di operatori per l'esecuzione dei test ematici di laboratorio fondamentali: e.g. per i pazienti in terapia con clozapina, litio, o farmaci per ADHD, è importante che la formazione degli operatori in merito all'esecuzione di prelievi ematici si accompagni ad un aggiornamento rispetto alle conoscenze teorico-pratiche riguardo al controllo dell'infezione da COVID (si invita a fare riferimento al linee guida locali o nazionali <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/primary-care/infection-control/>).

[\[link\]](#)

Posso cambiare marca di Litio nel caso in cui quella consueta sia difficile da reperire o ne stiano terminando le forniture?

Occorre cautela nel passare da una marca di litio ad un'altra dato che le preparazioni variano significativamente tra di loro per biodisponibilità. Cambiare la preparazione richiede il medesimo monitoraggio previsto all'inizio di un trattamento con litio.

Nel caso sia richiesto un cambio di formulazione, si raccomanda di seguire le linee guida locali e in generale:

- Confermare i livelli ematici target.

- Interrompere il farmaco corrente e iniziare la nuova preparazione utilizzando uno schema standard di incremento delle dosi.
- Controllare i livelli ematici una volta raggiunto lo steady state (di solito 4-8 giorni dopo l'inizio).
- Correggere la dose e ricontrollare i livelli ematici sino a che non venga raggiunta la concentrazione target in maniera stabile.

[\[link\]](#) [\[link\]](#) [\[link\]](#)

Nota 1:

La scheda tecnica AIFA del litio disponibile [qui](#).

Le linee guida NICE per l'inizio e il mantenimento del litio in gruppi non a rischio disponibili [qui](#).

Baseline (prima dell'inizio della terapia)

- Occorre eseguire esami ematici di routine comprensivi di elettroliti, urea, creatinemia con stima del filtrato glomerulare, calcemia, funzionalità tiroidea. Inoltre, è consigliabile valutare la funzionalità cardiaca e in particolar modo è raccomandata l'esecuzione di un ECG in pazienti con anamnesi positiva per patologia cardiaca, fattori di rischio cardiovascolari o storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT (indicazioni secondo scheda tecnica AIFA).

Inizio

- Seguire le indicazioni autorizzate per l'impostazione della terapia con litio (che possono variare in base al prodotto utilizzato), adeguando la dose in base ai livelli plasmatici e all'efficacia clinica.
- Misurare la litiemia di valle (12 ore dopo l'ultima dose) al raggiungimento dello steady state, ovvero 4-8 giorni dopo l'inizio della terapia stessa.
- Ripetere poi la misurazione della litiemia ogni settimana finché la posologia non resti costante per altre quattro settimane.
- Successivamente ogni 3 mesi per il primo anno (Indicazioni secondo scheda tecnica AIFA).

Mantenimento

- Dopo il primo anno misurare la litiemia ogni 6 mesi.
- Nelle seguenti categorie di pazienti ad alto rischio è raccomandato un monitoraggio trimestrale:
 - anziani
 - pazienti che hanno recentemente iniziato o terminato farmaci che interagiscono con il litio (i.e., FANS, ACE inibitori, sartani, diuretici). In particolare, nei pazienti già in terapia con litio che devono iniziare una terapia con diuretici, la dose di litio dovrebbe essere ridotta dal 25 al 50% e la litiemia misurata due volte a settimana. (indicazioni AIFA)
 - pazienti con IRC
 - alterazione del funzionamento tiroideo
 - rialzo della calcemia
 - scarso controllo della malattia
 - scarsa aderenza alle terapie
 - litiemia > 0.8mmol/L