

**Roberta Agabio**, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Università di Cagliari

**Lorenzo Leggio**, Clinical Psychoneuroendocrinology and Neuropsychopharmacology Section, Translational Addiction Medicine Branch NIDA Intramural Research Program and NIAAA Division of Intramural Clinical and Basic Research, NIH, Baltimore and Bethesda MD, US

Medication Development Program, NIDA Intramural Research Program, NIH, Baltimore, US

Center for Alcohol and Addiction Studies, Brown University, Providence RI, US

Division of Addiction Medicine, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore MD, US

Department of Neuroscience, Georgetown University, Washington DC, US

## TIAMINA AI PAZIENTI CON DISTURBO DA USO DI ALCOL VISITATI IN PRONTO SOCCORSO: IN ITALIA ABBIAMO LA FORMULAZIONE ADATTA?

### Riassunto

La tiamina dovrebbe essere somministrata ai pazienti con disturbo da uso di alcol (AUD) durante le loro visite nei reparti di emergenza (EDs), sia come profilassi che per il trattamento la carenza di tiamina. Tuttavia, i pazienti con AUD molto spesso non ricevono la tiamina. Ad esempio, uno studio recente ha stimato che, nel 2017, in due ospedali universitari urbani di New York City, la tiamina era stata prescritta solo nel 2,2% delle visite correlate all'alcol in EDs.

Considerando che la carenza di tiamina è comune tra i pazienti con AUD, che le conseguenze della mancata somministrazione di tiamina sono gravi e spesso irreversibili, che la somministrazione di tiamina è efficace, sicura e poco costosa e che la via endovenosa è facile da impiegare nei EDs, noi consigliamo vivamente di somministrare 200 mg, tre volte al giorno, preferibilmente per via endovenosa, a tutti i pazienti con AUD visitati in EDs.

Tuttavia, in Italia, oltre alle barriere dovute allo stigma e alla limitata formazione in materia di dipendenza da parte degli operatori sanitari, esiste un problema oggettivo relativo alla mancanza di formulazioni di tiamina idonee alla sua somministrazione per via endovenosa.

### Parola Chiave

Tiamina, disturbo da uso di alcol, Sindrome di Wernicke-Korsakoff

### Abstract

Thiamine should be administered to patients with alcohol use disorder (AUD) during their visits in Emergency Departments (EDs), either prophylactically or to treat thiamine deficiency. Nevertheless, AUD patients very often do not receive thiamine. As an example, a recent study estimated that, in 2017, in two urban teaching hospitals in New York City, thiamine was prescribed only in 2.2% of alcohol-related visits in EDs.

Considering that thiamine deficiency is common among patients with AUD, that the consequences of the lack of thiamine administration are serious and often irreversible, that thiamine supplementation is effective, safe, and inexpensive, and that the intravenous route is typically easy to employ in ED settings, we strongly suggest to administering 200 mg thiamine, thrice daily, preferably intravenously, to all patients with AUD visited in EDs.

However, In Italy, other than the barriers due to stigma and the limited addiction-related training among healthcare professionals, we also have an objective problem relating to the lack of properly formulations of thiamine for its intravenously administration.

### Key Word

Thiamine, alcohol use disorder, Wernicke-Korsakoff

L'importanza della somministrazione della tiamina ai pazienti con disturbo da uso di alcol (alcohol use disorder, AUD) è spesso sottostimata, incluso nei dipartimenti di medicina d'urgenza. Per esempio, un recente studio ha calcolato la percentuale di pazienti con sospetta o diagnosi accertata di AUD ai quali era stata somministrata la tiamina durante le visite effettuate in Pronto Soccorso [1].

Lo studio era di natura retrospettiva e si è basato sulle cartelle cliniche delle visite effettuate nel 2017 in due importanti ospedali universitari di New York nei quali vengono effettuate circa 170.000 visite all'anno [1]. I risultati dello studio hanno stimato che oltre 7.500 pazienti (di cui oltre 1.700 donne), ovvero oltre il 4,4% delle visite annuali, erano stati visitati a causa di una diagnosi correlata al consumo di alcol. La maggior parte di questi pazienti avevano una diagnosi di abuso di alcol (91,5%) o dipendenza da alcol (7,8%), mentre meno dell'1% aveva un consumo di alcol non meglio specificato. Il dato emerso dallo studio è stato che la tiamina era stata somministrata solo durante il 2,2% di queste visite per cause alcol-correlate [1].

Questo dato è allarmante perché negli Stati Uniti vengono effettuate quasi 5 milioni di visite all'anno in Pronto Soccorso per cause correlate al consumo di alcol [2]. Molte di queste visite riguardano pazienti affetti da AUD che hanno o sono a rischio di carenza di tiamina. Questi individui dovrebbero pertanto ricevere un trattamento a base di tiamina [3-5]. Tuttavia, spesso la carenza di tiamina è difficile da diagnosticare perché i sintomi iniziali possono essere aspecifici come, ad esempio, cefalea, affaticamento, irritabilità e disturbi addominali [6,7]. La mancata somministrazione di tiamina ai pazienti con carenza di tale vitamina può portare ad insufficienza cardiaca e morte improvvisa, encefalopatia di Wernicke e danni cerebrali irreversibili. Tra questi ultimi è compresa la psicosi di Korsakoff, caratterizzata da amnesia anterograda, incapacità di ricordare eventi recenti e confabulazioni [6,7]. Poiché l'encefalopatia di Wernicke e la psicosi di Korsakoff condividono la stessa eziologia e spesso si verificano insieme, esse sono spesso indicate come sindrome di Wernicke-Korsakoff (WKS).

Le linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'encefalopatia di Wernicke indicano chiaramente la necessità di effettuare una rapida somministrazione di alte dosi di tiamina per via parenterale (da 100 a 1500 mg al giorno, possibilmente suddivisi in più somministrazioni giornaliere), fino al miglioramento clinico del paziente [3-5]. Tuttavia, non esiste un test di laboratorio specifico per la carenza di tiamina che venga effettuato di routine; la misurazione diretta della tiamina e/o delle sue forme fosforilate (es. tiamina difosfato, che rappresenta circa l'80% del contenuto totale corporeo di tiamina) non permette di stimarne la funzionalità metabolica e non esistono valori accettati universalmente per la carenza di tiamina [8]. Pertanto, la diagnosi di encefalopatia di Wernicke rimane principalmente una diagnosi clinica [6]. Oltre alla valutazione clinica, la risonanza magnetica riveste un importante ruolo nel confermare la diagnosi clinica, in quanto l'encefalopatia di Wernicke è caratterizzata da peculiari immagini alla risonanza magnetica [9]. Una volta effettuata la diagnosi clinica, la risonanza magnetica può essere inoltre utile per valutare l'andamento clinico nel tempo, ovvero la risoluzione dell'encefalopatia di Wernicke nei pazienti che ricevono il trattamento con tiamina o il suo peggioramento e la progressione verso la psicosi di Korsakoff negli individui che invece non ricevono un trattamento [10].

Sebbene la carenza di tiamina possa verificarsi anche in altre condizioni mediche caratterizzate da carenze nutrizionali come, ad esempio, interventi chirurgici all'apparato gastrointestinale, vomito ricorrente, diarrea cronica, cancro e trattamenti chemioterapici, il consumo eccessivo di alcol rappresenta il fattore di rischio più comune per la carenza di tiamina [6,7,11]. In quasi il 90% dei casi di encefalopatia di Wernicke, i pazienti hanno una storia di consumo eccessivo di alcol e circa l'80% dei casi non viene riconosciuto prima della loro morte [12]. Studi autoptici hanno dimostrato che la frequenza dell'encefalopatia di Wernicke è oltre 15 volte superiore tra i pazienti con AUD rispetto ai pazienti senza tale disturbo [13]. Sulla base di queste considerazioni, la tiamina dovrebbe essere somministrata a tutti i pazienti affetti da AUD visitati in Pronto Soccorso, come profilassi o come trattamento della carenza di tiamina [3-5]. Inoltre, il Pronto Soccorso rappresenta il setting ideale in cui somministrare la tiamina per via parenterale. Eppure, molto spesso ciò non avviene [11].

I risultati dello studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti [1] costituiscono una dimostrazione del fatto che, nonostante le linee guida per la prevenzione e il trattamento dell'encefalopatia di Wernicke raccomandino la somministrazione di tiamina ai pazienti con AUD quando vengono visitati in Pronto Soccorso [3-5,11], la maggior parte degli individui a rischio di sviluppare l'encefalopatia di Wernicke non riceve la somministrazione di tiamina. Inoltre, in questo studio, l'età media dei pazienti con AUD (circa 45 anni) suggerisce che questi pazienti avessero assunto quantità eccessive di alcol da oltre 20 anni (vedi ad esempio 14) e probabilmente, avevano quindi anche sviluppato conseguenze mediche quali malnutrizione e carenza di tiamina.

Non esistono ragioni scientifiche o cliniche per cui i pazienti con AUD visitati in un Pronto Soccorso non debbano ricevere la tiamina, eppure molto spesso questo non accade. Per i pazienti con carenza di tiamina, la somministrazione di tiamina rappresenta infatti il trattamento più adeguato. Anche se non esistono evidenze sufficienti per raccomandare la migliore via di somministrazione per la tiamina [15], da un punto di vista pratico, se lo stato clinico del paziente non impedisce l'accesso endovenoso, la via endovenosa rappresenta la scelta migliore mentre il paziente viene visitato in Pronto Soccorso. Questa modalità di somministrazione dovrebbe essere poi sostituita dalla somministrazione per via orale al momento delle dimissioni. Non somministrare la tiamina comporta gravi e irreversibili conseguenze. La somministrazione di tiamina non ha praticamente effetti collaterali perché la tiamina è una vitamina idrofila e quindi non esiste rischio di sovradosaggio, in quanto la tiamina non si accumula nell'organismo. Gli unici rischi, comunque rari, non sono specifici per la somministrazione di tiamina sono correlati al sito di iniezione, quando viene somministrata per via endovenosa [16-18].

Il raro uso della somministrazione di tiamina potrebbe far parte di un problema più vasto: i pazienti con AUD e quelli con altri disturbi da uso di sostanze spesso non ricevono trattamento per il proprio disturbo. Ad esempio, esistono e sono disponibili farmaci efficaci per il trattamento dell'AUD (ad esempio, acamprosato, disulfiram e naltrexone) approvati dalle principali agenzie regolatorie come la Food and Drug Administration (FDA) e la European Medicines Agency (EMA) [19]. Questi farmaci potrebbero aiutare i pazienti a ridurre il consumo di alcol, e quindi diminuire il rischio di mortalità correlato al consumo di alcol [20]. Eppure, questi farmaci sono utilizzati solo da una stretta minoranza di individui affetti da AUD anche

se il rischio di mortalità correlato all'AUD è da 3 a 4 volte superiore a quello della popolazione generale [21]. È sorprendente che la percentuale dei pazienti affetti da AUD che, in base allo studio retrospettivo condotto nei Pronto Soccorso dei due ospedali di New York [1], ha ricevuto la somministrazione di tiamina (2,2%) sia così simile a quella dei pazienti affetti da AUD che ricevono un farmaco approvato per tale disturbo (1,6%) secondo un recente studio condotto negli Stati Uniti [22]. Una percentuale tale nell'utilizzo dei trattamenti d'elezione sarebbe inaccettabile per altre malattie croniche come l'ipertensione, il diabete o l'ipotiroidismo. Le ragioni che contribuiscono al mancato utilizzo della terapia d'elezione includono l'insufficiente formazione sulle dipendenze nei corsi destinati ai medici e operatori sanitari e quindi la mancanza di operatori con esperienza specifica nelle dipendenze [23] e lo stigma intorno alle dipendenze e alle malattie mentali [24, 25].

Lo studio retrospettivo svolto negli Stati Uniti [1] ha il merito di mostrare ciò che accade realmente nella pratica clinica, anche nei paesi con i migliori servizi sanitari al mondo. Questi dati sono ancora più allarmanti se consideriamo che il numero di visite alcol-correlate ai Pronto Soccorso sta aumentando nel corso degli anni [2]. Inoltre, considerando che la malnutrizione è comune anche nei pazienti con altri disturbi da uso di sostanze (ad es., oppioidi), l'importanza di questi risultati potrebbe essere estesa anche alle altre dipendenze.

Il problema più urgente che emerge da questi dati [1] è cosa possiamo fare, nella pratica clinica e a breve termine, per aumentare la percentuale di individui con AUD che ricevono la tiamina durante le visite ai Pronto Soccorso. Una semplice strategia potrebbe essere quella di prescrivere la tiamina a tutti i pazienti con AUD, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi che suggeriscono una carenza di tale vitamina [26]. Un esempio di un semplice protocollo da adottare potrebbe essere quello proposto dalle linee guida della European Federation of the Neurological Societies: 200 mg tre volte al giorno, preferibilmente per via endovenosa, sia per la prevenzione che per il trattamento della encefalopatia di Wernicke [4]. Per i pazienti con encefalopatia di Wernicke, il trattamento dovrebbe continuare fino alla risoluzione della sintomatologia clinica [4]. Nella prevenzione, la somministrazione di tiamina potrebbe essere interrotta alla dimissione. Questo approccio potrebbe apportare benefici a tutti i pazienti con AUD, in termini sia di prevenzione che di cura. Non vi sono motivi per non adottare questo approccio, considerando che la carenza di tiamina è comune tra i pazienti con AUD, le conseguenze della mancata somministrazione di tiamina sono gravi e spesso irreversibili, la somministrazione di tiamina è efficace, sicura ed economica, e la via endovenosa è facile da utilizzare nei Pronto Soccorso [26].

In Italia, esiste anche un problema oggettivo che riguarda la disponibilità di formulazioni di tiamina adeguate [27]. L'adesione alle linee guida sopra citate richiederebbe infatti adeguate preparazioni farmaceutiche mentre, in Italia, il contenuto di tiamina delle preparazioni per la somministrazione parenterale è compreso tra i 2 e i 100 mg per fiala, e nessuna di queste formulazioni è idonea per la somministrazione endovena [27]. È altamente verosimile che la mancanza di adeguate preparazioni contribuisca ad una insufficiente prescrizione di tiamina ai pazienti che potrebbero beneficiarne.

Speriamo che queste riflessioni contribuiscano ad aumentare la consapevolezza della troppo frequente ed inaccettabile sotto diagnosi e del conseguente sotto trattamento dei pazienti affetti da

AUD. Per raggiungere questo obiettivo, tra le altre azioni possibili, si dovrebbero superare le barriere dovute allo stigma, migliorare la formazione nel settore delle dipendenze degli operatori sanitari [19,25], e, in Italia, produrre formulazioni di tiamina idonee per la somministrazione per via endovenosa.

### **Ringraziamenti**

Lorenzo Leggio riceve fondi da NIDA/NIAAA, NIH

### **Per Corrispondenza**

**Roberta Agabio**, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Università di Cagliari. E- mail: [agabio@unica.it](mailto:agabio@unica.it)

## **Bibliografia**

1. Peck NM, Bania TC, Chu J. Low rates of thiamine prescribing in adult patients with alcohol-related diagnoses in the emergency department. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2021 Nov 2;47(6):704-710. doi: 10.1080/00952990.2021.1889575.
2. White AM, Slater ME, Ng G, Hingson R, Breslow R. Trends in alcohol-related emergency department visits in the United States: results from the nationwide emergency department sample, 2006 to 2014. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42:352–59. doi:10.1111/acer.13559.
3. Thomson AD, Cook CC, Touquet R, Henry JA. Royal college of physicians, London. The royal college of physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergency department. *Alcohol Alcohol*. 2002;37:513–21. doi:10.1093/alcalc/37.6.513.
4. Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillborn M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:1408–18. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03153.x.
5. Pruckner N, Baumgartner J, Hinterbuchinger B, Glahn A, Vyssoki S, Vyssoki B. Thiamine substitution in alcohol use disorder: a narrative review of medical guidelines. *Eur Addict Res*. 2019;25:103–10. doi:10.1159/000499039.
6. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007;6:442–55. doi:10.1016/S1474-4422(07)70104-7.
7. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke encephalopathy-clinical pearls. *Mayo Clin Proc*. 2019;94:1065–72. doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.018.
8. Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L, Fattal-Valevski A, Fischer PR, Frank EL, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1430:3–43.
9. Arts NJM, Pitel AL, Kessels RPC. The contribution of mamillary body damage to Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2021;180:455–75.
10. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*. 2009;44:155–65. doi:10.1093/alcalc/agn103.
11. Donnino MW, Vega J, Miller J, Walsh M. Myths and misconceptions of Wernicke's encephalopathy: what every emergency physician should know. *Ann Emerg Med*. 2007;50:715–21. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.02.007.
12. Thomson AD, Cook CC, Guerrini I, Sheedy D, Harper C, Marshall EJ. Wernicke's encephalopathy: 'Plus ça change, plus c'est la même chose'. *Alcohol Alcohol*. 2008;4:180–86. doi:10.1093/alcalc/agm149.
13. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci*. 1982;56:233–48. doi:10.1016/0022-510X(82)90145-9.
14. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373:492–501. doi:10.1016/S0140-6736(09)60009-X.

15. Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(7): CD004033.
16. McLaughlin K, Joyal K, Lee S, Corrado M, Marquis K, Anger K, Szumita P. Safety of intravenous push thiamine administration at a tertiary academic medical center. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2020;60:598–601. doi:10.1016/j.japh.2019.12.005.
17. Thomson A, Guerrini I, Marshall EJ. Incidence of adverse reactions to parenteral thiamine in the treatment of Wernicke's encephalopathy, and recommendations. *Alcohol Alcohol.* 2019;54:609–14. doi:10.1093/alcalc/agy091.
18. Tjugum SL, Hedrick TL, Jean SJ, Heeney SA, Rohde KA, Campbell-Bright SL. Evaluation of the safety of intravenous thiamine administration in a large academic medical center. *J Pharm Pract.* 2021;34:397–402. doi:10.1177/0897190019872584.
19. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv.* 2019;5:eaax4043. doi:10.1126/sciadv.aax4043.
20. Roerecke M, Gual A, Rehm J. Reduction of alcohol consumption and subsequent mortality in alcohol use disorders: systematic review and meta-analyses. *J Clin Psychiatry.* 2013;74:e1181–e1189. doi:10.4088/JCP.13r08379.
21. Roerecke M, Rehm J. Alcohol use disorders and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Addiction.* 2013;108:1562–78. doi:10.1111/add.12231.
22. Han B, Jones CM, Einstein EB, Powell PA, Compton WM. Use of medications for alcohol use disorder in the US: results from the 2019 national survey on drug use and health. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(8):922–924.
23. Nunes EV, Kunz K, Galanter M, O'Connor PG. Addiction psychiatry and addiction medicine: the evolution of addiction physician specialists. *Am J Addict.* 2020;29:390–400. doi:10.1111/ajad.13068.
24. Volkow ND, Gordon JA, Koob GF. Choosing appropriate language to reduce the stigma around mental illness and substance use disorders. *Neuropsychopharmacology.* Forthcoming.
25. MacKillop J, Agabio R, Feldstein Ewing S, Heilig M, Kelly J, Leggio L, Lingford-Hughes A, Palmer P, Parry C, Ray L, Rehm J. Hazardous drinking and alcohol use disorders, *Nat Rev Dis Primers*, in press.
26. Agabio R, Leggio L. Thiamine administration to *all* patients with alcohol use disorder: why not? *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2021 Nov 2;47(6):651-654. doi: 10.1080/00952990.2021.1978474
27. Agabio R. Thiamine administration in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*, 40(2):155-156, 2005