



Disponibile online all'indirizzo www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



FARMACOLOGIA

Topiramato: impiego nel binge eating disorder?

Topiramate: use in binge eating disorder?

Mauro Gentile^a, Giovanni Scanelli^{b,*}

^a Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università degli Studi di Ferrara

^b UOC Medicina Interna Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale Sant'Anna, Ferrara

Ricevuto il 28 aprile 2010; accettato il 6 aprile 2011
disponibile online il 28 maggio 2011

KEYWORDS

Topiramate;
Binge eating disorder.

Summary

Introduction: Topiramate was serendipitously synthesized in 1979 during research aimed at developing a fructose-1,6-diphosphatase inhibitor that might be used in the treatment of diabetes mellitus. Some investigators have suggested it might be used in the treatment of binge eating disorder (BED). The aim of this review was to evaluate current knowledge and opinions on this topic.

Materials and methods: We conducted a search of five electronic databases (PubMed, Embase, Nice, Cochrane, Cinahl) using the search strategy "topiramate" AND "binge", "binge eating disorder." No time limits were applied, and only reports of randomized controlled trials were included in our analysis.

Results: In clinical studies, topiramate use has been associated with significant weight loss mediated by reductions in the frequency of bingeing episodes. The most common side effects of the drug are paresthesias, but nephrolithiasis, oligohydrosis, and dizziness have also been described.

Conclusions: Available data are limited, but the literature we reviewed suggests that topiramate can be useful in the medical treatment of BED, reducing both body weight and binge episodes. Side effects are not negligible. Before topiramate can be regarded as a good tool for the treatment of BED, further data must be obtained from longer, methodologically correct studies of larger populations.

© 2011 Elsevier Srl. All rights reserved.

* Corrispondenza: UOC Medicina Interna Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale Sant'Anna, c.so della Giovecca 203 - 44121 Ferrara.

E-mail: g.scanelli@ospfe.it (G. Scanelli).

Introduzione

Il Binge Eating Disorder (BED) è un disturbo del comportamento alimentare caratterizzato da singoli episodi ricorrenti di abbuffate (ingestione di grandi quantità di cibo in un breve periodo di tempo) accompagnate da una soggettiva sensazione di perdita del controllo comportamentale, in assenza di condotte di eliminazione. I pazienti affetti da questo disturbo mangiano più rapidamente del normale, anche senza lo stimolo della fame, e spesso da soli perché disgustati e "in colpa" per la loro condotta [1]. Molto spesso si accompagna a sovrappeso e obesità (presente nel 65% circa dei casi), oltre che a disturbi psicologici e psichiatrici [2–5]. Probabilmente il BED rappresenta il disturbo del comportamento alimentare più frequente, con una prevalenza nel corso della vita del 3,5% tra le donne e del 2% tra gli uomini [5].

Attualmente le evidenze circa il miglior approccio terapeutico per tale disturbo sono limitate e gli studiosi sono alla ricerca della "migliore terapia" [6]. L'approccio terapeutico del BED è complesso e multidisciplinare e si avvale di strategie sia farmacologiche sia non farmacologiche [7–9].

Il topiramato (TPM), registrato nel 1998 con la sola indicazione "epilessia" e dal 2006 anche con l'indicazione "profilassi dell'emicrania", ha dimostrato in studi marginali un'interessante versatilità clinica. Tra i vari ambiti in cui esso è stato impiegato al di fuori delle indicazioni, e in rapporto ad aspetti inattesi emersi sul suo meccanismo d'azione, sembra ora prospettarsi di particolare interesse il suo utilizzo nella terapia del BED. Sono stati condotti, infatti, studi sull'efficacia e la tollerabilità del TPM in questo disturbo, sebbene i risultati non siano conclusivi. L'esatto meccanismo d'azione alla base del suo effetto non è però noto. Comunque sia, il TPM sembra possedere uno specifico effetto nella riduzione dell'introduzione di cibo attraverso la modulazione inibitoria della trasmissione glutammatergica a livello ipotalamico. Inoltre potrebbe avere un effetto diretto di stimolo sul consumo energetico, con conseguente riduzione del peso corporeo, una capacità modulante sui circuiti di gratificazione associati al cibo e nel ridurre gli impulsi più in generale (ne è stata osservata l'efficacia anche in pazienti con dipendenza da alcol e cocaina) [10,11]. Il TPM si è anche dimostrato efficace nel ridurre il peso corporeo in pazienti obesi in alcuni trial placebo-controllati [12]. Tra i più importanti meccanismi d'azione conosciuti del TPM vanno ricordati la modulazione dei canali ionici Na^+ e Ca^{++} voltaggio-dipendenti, la modulazione dei recettori AMPA e kainato del glutammato (principale neurotrasmettitore eccitatorio), la modulazione dei recettori GABA (principale sistema inibitorio del sistema nervoso centrale) e l'inibizione dell'anidrasa carbonica [13,14].

Materiale e metodi

Sono stati presi in considerazione solo i trial randomizzati controllati attraverso una ricerca nelle principali banche dati elettroniche (PubMed, Embase, Nice, Cochrane, Cinahl) senza limiti di tempo. Sono state ricercate le stringhe "topiramate" AND "binge" e "binge eating disorder". La scelta di includere nella revisione solo i trial randomizzati controllati

è stata motivata dalla presenza di pochi dati in letteratura e dalla necessità di discutere soltanto evidenze forti.

Risultati

Il primo studio è stato condotto nel 2003 dal gruppo di ricerca di McElroy [15]. Si tratta di un trial di singolo centro, randomizzato, in doppio cieco, placebo-controllato, con dose flessibile (25-600 mg) e con una durata di trattamento di 14 settimane. L'obiettivo era quello di verificare l'efficacia e la tollerabilità del TPM in un gruppo di pazienti obesi affetti da BED. Sono stati inclusi nello studio 61 pazienti di età compresa tra 18 e 60 anni con Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, che soddisfacessero i criteri diagnostici di BED secondo il *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM)-IV-TR e che avessero ottenuto un punteggio ≥ 15 alla Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. Endpoint primario era il numero di episodi di binge nella settimana precedente la valutazione clinica. Endpoint secondari erano il numero di giorni con almeno un episodio di binge nella settimana precedente, il BMI, il peso corporeo, il rapporto vita/fianchi, la percentuale e il totale di grasso corporeo e, infine, il punteggio ottenuto in alcune scale di valutazione psichiatrica (Hamilton Depression Scale, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Clinical Global Impression Improvement and Severity Scale). I pazienti sono stati suddivisi in un gruppo che assumeva TPM (30 pazienti) e un gruppo che assumeva placebo (31 pazienti). La dose media di TPM era di 212 mg/die (in un range da 50 a 600 mg). Quattordici pazienti del gruppo TPM (46,7%) e 12 del gruppo placebo (38,7%) hanno interrotto lo studio prima delle 14 settimane di trattamento. Di questi, 9 per la comparsa di eventi avversi (6 nel gruppo TPM, 3 in quello placebo), 3 per la perdita di efficacia clinica (1 nel gruppo TPM, 2 in quello placebo), 13 per non aderenza al protocollo dello studio (6 nel gruppo TPM, 7 in quello placebo) e 1 (gruppo TPM) per il peggioramento di una condizione medica preesistente. Gli eventi avversi che nel gruppo TPM hanno portato all'uscita dallo studio sono stati cefalea (3 pazienti), parestesie (2) e amenorrea (1). La comparsa di eventi avversi aveva frequenza maggiore nel gruppo TPM rispetto a quello placebo.

Gli autori dello studio hanno rilevato una riduzione statisticamente significativa del numero di episodi di binge nel gruppo TPM rispetto al gruppo placebo (94% vs 46%; $p < 0,02$) (endpoint primario). Inoltre il TPM si associava a una significativa riduzione dei giorni con almeno un episodio di binge (93% vs 46%; $p < 0,02$), del BMI, del peso corporeo ($-5,9 \text{ kg}$ vs $-1,2 \text{ kg}$; $p = 0,005$), del grasso corporeo ($p = 0,01$) e dei punteggi ottenuti alla Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale ($p = 0,004$) e alla Clinical Global Impression Severity Scale ($p = 0,02$) (endpoint secondari). Nessuna differenza significativa veniva registrata tra i due gruppi per quanto riguarda i punteggi ottenuti alla Hamilton Depression Scale e alla Clinical Global Impression Improvement Scale.

Le principali limitazioni di questo studio sono la breve durata del trattamento, la bassa numerosità del campione e l'alta percentuale di drop-out. Nella conclusione gli autori sottolineano l'efficacia del trattamento con TPM e la sicurezza e la relativa tollerabilità del farmaco.

Lo stesso gruppo di ricerca ha disegnato un'estensione open-label [16] dello studio precedente, della durata di

42 settimane, per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del TPM in un intervallo di tempo più lungo. Questo studio è stato condotto con i pazienti che avevano completato il precedente trial (14 settimane di trattamento). La dose di TPM somministrata variava da 25 mg/die fino a 600 mg/die a seconda della risposta clinica e della tollerabilità. L'endpoint primario era, come nello studio precedente, il numero di episodi di binge nella settimana precedente la valutazione clinica. Endpoint secondari erano i giorni con almeno un episodio di binge nella settimana precedente, il BMI, il peso corporeo, la percentuale e il totale di grasso corporeo e, infine, il punteggio ottenuto in alcune scale di valutazione psichiatrica (Hamilton Depression Scale, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Clinical Global Impression Improvement and Severity Scale). Misure per valutare la sicurezza del farmaco erano gli eventi avversi, i dati di laboratorio, l'esame obiettivo e i parametri vitali.

Dei 35 pazienti che avevano completato il trial randomizzato, 31 hanno accettato di partecipare all'estensione dello studio. Di questi, 15 avevano assunto TPM anche nel precedente studio, mentre 16 facevano parte del gruppo placebo. In totale 44 pazienti hanno assunto almeno una dose di TPM: 31 pazienti dell'estensione open-label e 13 dello studio in doppio cieco. Uno di questi pazienti non si è presentato alle valutazioni successive, per cui in totale i pazienti che hanno assunto almeno una dose di TPM erano 43. La dose media di TPM assunta è stata di 342 ± 257 mg/die. Ventuno pazienti non hanno completato la fase di estensione open-label (11 per non aderenza al protocollo di studio, 8 per eventi avversi e 2 per aver ricevuto farmaci antidepressivi). In totale 10 pazienti hanno completato le 56 settimane di trattamento (14 settimane del trial in doppio cieco e 42 dello studio open-label).

Il trattamento con TPM si è associato a una riduzione statisticamente significativa degli episodi di binge (endpoint primario) tra i pazienti che hanno assunto almeno una dose di TPM ($N = 43$; $-3,2$; $p < 0,001$) e tra quanti hanno completato le 56 settimane ($N = 10$; $-5,0$; $p = 0,002$). Inoltre, una riduzione statisticamente significativa degli episodi di binge si è apprezzata tra i 15 pazienti che hanno assunto il TPM sia nella fase in doppio cieco sia in quella open-label ($N = 15$; $-4,0$; $p < 0,001$) e tra i 15 pazienti che hanno assunto il farmaco solo nella fase open-label ($N = 15$; $-2,5$; $p = 0,44$).

L'analisi degli endpoint secondari mostra che l'assunzione di TPM si è associata in maniera significativa a una riduzione del peso corporeo, del BMI, del grasso corporeo e dei punteggi ottenuti alla Clinical Global Impression Improvement Scale e alla Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

In totale 14 pazienti non hanno completato le 56 settimane di trattamento per la comparsa di effetti avversi (6 durante lo studio in doppio cieco e 8 durante la successiva fase open-label). I principali eventi avversi sono stati di grado lieve-moderato e comprendono parestesie (75%), secchezza delle fauci (46%), cefalea (36%), alterazioni del gusto (34%), problemi cognitivi non altrimenti specificati (32%), disequilibrio (30%), sonnolenza (25%), fatica (25%), dispepsia (25%), diarrea (21%), confusione (18%), nausea (18%), vomito (18%) e nervosismo (16%).

Le principali limitazioni di questo studio sono l'assenza di randomizzazione e di un gruppo controllo, la scarsa numerosità dei pazienti arruolati e di quelli che hanno concluso le 56 settimane di trattamento. Gli autori concludono affermando che il TPM si associa a una

riduzione statisticamente significativa della frequenza degli episodi di binge, del peso corporeo, del BMI e della severità globale della malattia valutata con i punteggi ottenuti alle scale somministrate, non solo nel breve periodo ma anche in un periodo di tempo più lungo. Inoltre il farmaco sembra ben tollerato anche nel lungo termine.

Sempre il gruppo di ricerca di McElroy nel 2007 ha pubblicato i risultati di uno studio randomizzato, in doppio cieco, con gruppo di controllo, con dose flessibile, multicentrico (arruolati 19 centri negli Stati Uniti) e con una durata di trattamento di 16 settimane [11]. Sono stati inclusi 394 pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni con diagnosi di BED, una frequenza di almeno 3 giorni la settimana con almeno un episodio di binge, un BMI compreso tra 30 e 50, altrimenti in buona salute. I pazienti sono stati poi randomizzati in un gruppo di trattamento con TPM (195 pazienti) e un gruppo in terapia con placebo (199 pazienti). La misura di efficacia primaria era, in questo caso, il numero di giorni la settimana in cui il paziente presentava almeno un episodio di binge. Misure di efficacia secondarie erano il numero di episodi di binge in una settimana, il peso corporeo, il BMI e i punteggi ottenuti alla somministrazione di particolari scale di valutazione (Clinical Global Impression Improvement and Severity Scale, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Barratt Impulsiveness Scale version 11, Three Factor Eating Questionnaire, Hamilton Anxiety Scale, Montgomery Asberg Depression Rating Scale e Sheenan Disability Scale). È stata inoltre valutata la sicurezza del farmaco attraverso il monitoraggio dei parametri vitali, dell'esame obiettivo, dei parametri di laboratorio e degli eventi avversi.

Dei 394 pazienti arruolati circa il 70% ha completato le 16 settimane di trattamento. La dose media di TPM è stata di 300 mg/die (range compreso tra 25 e 400 mg/die).

I risultati di questo studio mostrano come il numero di giorni la settimana con almeno un episodio di binge si sia ridotto in modo statisticamente significativo in maggior misura nel gruppo TPM rispetto al gruppo placebo (riduzione da 4,6 episodi a 0,9 vs riduzione da 4,6 episodi a 2,2; $p < 0,001$). Inoltre l'assunzione di TPM si è associata a una riduzione maggiore rispetto al placebo del numero degli episodi di binge la settimana (rispettivamente da 6,6 a 1,3 vs una riduzione da 6,3 a 2,8; $p < 0,001$), del peso corporeo ($p < 0,001$) e del BMI ($p < 0,001$). La somministrazione di TPM rispetto a placebo si è infine associata anche a un miglioramento dei punteggi ottenuti alle scale di valutazione somministrate: Clinical Global Impression Severity Scale ($p < 0,001$), Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale ($p < 0,001$), Barratt Impulsiveness Scale version 11 (solo in un aspetto con $p < 0,001$), Three Factor Eating Questionnaire ($p < 0,001$) e Sheenan Disability Scale ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità del farmaco, sono stati osservati eventi avversi in una quota superiore al 10% ($N = 29$, 15% nel gruppo TPM; $N = 16$, 8% nel gruppo placebo), con una statisticamente significativa maggiore frequenza nel gruppo TPM per quanto concerne le parestesie ($p < 0,001$), i disturbi del gusto ($p < 0,001$) e la difficoltà di concentrazione e di attenzione ($p < 0,001$). In ogni gruppo di trattamento 3 pazienti hanno sviluppato eventi avversi gravi; nel gruppo TPM questi sono stati una colecistite acuta, una depressione maggiore e una frattura di tibia.

Gli autori di questo studio concludono sottolineando l'efficacia e la buona tollerabilità del TPM nel trattamento di

soggetti obesi affetti da BED e suggeriscono che il TPM potrebbe costituire una valida alternativa nel trattamento di tali pazienti in associazione alla terapia cognitivo-comportamentale interpersonale e all'utilizzo di inibitori selettivi del reuptake della serotonina.

Le principali limitazioni di questo studio comprendono la breve durata del periodo di trattamento (16 settimane), la maggiore frequenza degli effetti collaterali nel gruppo TPM, e questa ha potuto in alcuni casi compromettere la condizione di doppio cieco, l'esclusione di pazienti con comorbidità psichiatriche e di quelli non obesi comunque affetti da BED.

Un altro studio è quello disegnato da Claudino et al. [17]. Si tratta di un trial randomizzato controllato, in doppio cieco, multicentrico, della durata di 21 settimane. Si è proposto di studiare l'efficacia e la tollerabilità del TPM come farmaco aggiuntivo alla terapia cognitivo-comportamentale in un gruppo di pazienti obesi affetti da BED. Sono stati arruolati 73 pazienti (70 donne e 3 uomini) di età compresa tra 18 e 60 anni, con BMI ≥ 30 kg/m², che soddisfacessero i criteri diagnostici di BED e con un punteggio > 17 alla Binge Eating Scale. I pazienti sono stati poi randomizzati in un gruppo al quale veniva somministrato TPM (N = 37) e uno al quale veniva somministrato placebo (N = 36). La dose media giornaliera di TPM era di 205,8 mg (range tra 100 e 300 mg/die) fino a un massimo di 300 mg secondo efficacia. I pazienti hanno ricevuto anche 19 sessioni di terapia cognitivo-comportamentale.

Il principale endpoint era la variazione del peso corporeo. Endpoint secondari includevano il BMI, il numero di episodi di binge, i punteggi ottenuti alla Binge Eating Scale e al Beck Depression Inventory, infine la tollerabilità del farmaco. È stata inoltre valutata la remissione, intesa come cessazione degli episodi di binge durante il trattamento.

I risultati di questo studio indicano come nel gruppo di pazienti randomizzati verso l'assunzione di TPM si sia verificata una riduzione del peso corporeo statisticamente significativa (-6,8 kg vs -0,9 kg del gruppo placebo). È stato inoltre osservato un maggior tasso di remissione tra i pazienti del gruppo TPM rispetto al gruppo placebo. Non sono invece state dimostrate relazioni significative tra assunzione di TPM e modificazioni del numero di episodi di binge, del numero di giorni la settimana con almeno un episodio di binge, dei punteggi ottenuti alle scale di valutazione somministrate.

Lo studio è stato completato da 56 pazienti (76,7%); 7 pazienti (18,9%) del gruppo TPM e 10 pazienti (27,8%) del gruppo placebo non hanno concluso le 21 settimane. In totale la percentuale di drop-out è stata del 23,3%. Le cause che hanno portato i pazienti a non terminare lo studio sono state la mancanza di aderenza al disegno dello studio (5 nel gruppo TPM, 6 in quello placebo), la comparsa di reazioni avverse (1 nel gruppo TPM) e altro (1 nel gruppo TPM, 4 in quello placebo). Solo un paziente non ha concluso lo studio per la comparsa di eventi avversi, rappresentati da parestesie e confusione, probabilmente legati a un'assunzione errata di farmaco. Più frequentemente la comparsa di eventi avversi si è osservata nel gruppo di pazienti randomizzati verso il braccio TPM rispetto a quello placebo ($p < 0,05$); questi sono stati parestesie, alterazioni del gusto, disuria e dolore agli arti inferiori. Insonnia si è invece verificata più frequentemente nel gruppo placebo.

In conclusione gli autori dello studio hanno osservato che l'approccio terapeutico di combinazione con TPM e terapia

cognitivo-comportamentale si è dimostrato efficace nella riduzione del peso corporeo e nella remissione in pazienti obesi affetti da BED, con un buon profilo di tollerabilità.

I principali limiti di tale studio sono il campione poco numeroso, la brevità (21 settimane), lo sbilanciamento di genere.

Effetti collaterali

La terapia con TPM è associata a numerosi e riconosciuti effetti collaterali, di tipo sia neurologico sia non neurologico.

Tra essi, uno dei più frequenti è la comparsa di parestesie localizzate soprattutto agli arti, in particolar modo alle dita delle mani e dei piedi, ma anche a livello periorale. Questo effetto collaterale sarebbe legato all'attività inibente l'anidasi carbonica del TPM e forse anche alla sua azione sulle acquaporine [1].

L'attività inibitoria dell'anidasi carbonica è anche alla base della disregolazione dell'equilibrio acido-base che si può verificare nei pazienti in terapia con TPM, con la possibilità di indurre un'acidosi metabolica, raramente grave grazie all'azione di meccanismi compensatori. In particolare, è l'inibizione degli isoenzimi II e IV dell'anidasi carbonica a livello renale a determinare la maggior escrezione nelle urine di HCO₃⁻ responsabile dell'acidosi tubulare renale.

L'incidenza di calcolosi renale nei pazienti sottoposti a terapia con TPM è circa 2-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Questo potrebbe essere dovuto all'aumento del pH del fluido tubulare e alla riduzione della secrezione di citrato con conseguente facilitazione alla precipitazione dei sali di calcio, in particolare di fosfato di calcio. Alcuni report clinici hanno evidenziato come il TPM possa indurre una condizione di oligoanidrosi soprattutto nei pazienti più giovani. Tale disturbo potrebbe essere legato all'inibizione dell'anidasi carbonica [18,19] e all'inibizione dell'espressione o della funzione dell'acquaporina-5 nelle ghiandole sudoripare [20]. Il TPM, infatti, può inibire l'espressione di queste acquaporine nelle ghiandole sudoripare di soggetti affetti da iperidrosi.

Alcuni pazienti sottoposti a terapia con TPM lamentano disturbi visivi comprendenti diplopia, visione offuscata e miopia. Più raramente, durante il trattamento con TPM possono insorgere miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso [21,22]. Solitamente questo disturbo si manifesta nel primo mese di trattamento. Un possibile fattore causale è l'inibizione dei sottotipi 1 e 4 delle acquaporine presenti nell'epitelio pigmentato, ma il meccanismo di base non è stato ancora identificato con chiarezza [23].

Come altri farmaci antiepilettici, anche il TPM può indurre riduzione delle performance cognitive e disturbi del linguaggio, con effetto dose-correlato. Il meccanismo è probabilmente legato all'inibizione di alcuni recettori del glutammato (AMPA e kainato) e alla modulazione dei recettori GABA_A.

Altri effetti collaterali neurologici sono le vertigini, l'ataxia e il tremore. In letteratura altri possibili eventi avversi correlati con l'assunzione di TPM sono nausea, dolori addominali, stipsi, alterazioni del gusto, secchezza delle fauci, alterazioni psichiatriche (nervosismo, depressione, perdita di peso, anoressia, agitazione, alterazione dell'umore) [13].

È stato riportato in letteratura un possibile effetto del TPM sulla sfera sessuale. Vengono infatti descritti casi di disfunzione erettile successivi al suo impiego, che si risolvono con la sospensione del farmaco. Il meccanismo alla base di tale effetto non è stato ancora chiarito [24,25].

Va segnalata infine la possibile relazione tra farmaci anti-epilettici, tra cui anche il TPM, e il rischio suicidario (inteso sia come comportamento sia come ideazione) tanto in pazienti con pregressa storia psichiatrica quanto in assenza di precedenti patologie psichiatriche [26–28].

Commento e conclusioni

Il BED è una patologia complessa e la sua prevalenza è, molto verosimilmente, in aumento. Il suo controllo terapeutico è arduo. Per questo ogni nuova proposta in materia suscita immediato interesse, anche per le implicazioni fisiopatologiche che potrebbero derivare dall'uso ragionato di un farmaco attivo alla comprensione dei meccanismi generali di compulsione.

Il TPM, da tempo registrato come antiepilettico e di recente anche nella profilassi dell'emigrania, si candida per l'impiego in questa patologia. I risultati positivi sono sufficientemente univoci: sul numero di episodi di binge settimanali, sul numero di giorni con almeno un episodio di binge la settimana, sulle scale di valutazione psichiatrica ma anche, nonostante la brevità dei periodi di studio, dati sugli effetti sul peso corporeo, sul BMI e, in qualche osservazione, su indici più fini come la percentuale e la distribuzione del grasso corporeo. La documentazione a sostegno dell'efficacia del TPM è però, complessivamente, debole: pochi studi, alcuni controllati contro placebo, nessuno contro farmaco di confronto, condotti su casistiche limitate, per tempi di malattia – come si è detto – molto brevi. Peraltro le dosi impiegate erano molto "flessibili" (da 25 a 600 mg) e, in buona parte delle scarse sperimentazioni, il trattamento farmacologico era affiancato dalla terapia comportamentale.

Anche il preciso dimensionamento degli effetti collaterali, acquisiti prevalentemente dall'impiego nelle indicazioni registrate, è problematico: nonostante vi sia materia non negativa sul tema – è utilizzato anche in bambini (epilettici) e in anziani – i possibili effetti collaterali neurologici e sulla funzione renale, via elettiva di eliminazione, comportano attenzione.

In conclusione, il TPM offre prospettive interessanti in un ambito di patologia difficile e sostanzialmente "orfana". Solo studi più vigorosi, per numero dei pazienti, durata della sperimentazione e disegno sperimentale, potranno sancire un suo impiego nella pratica clinica.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Mathes WF, Brownley KA, Mo X, Bulik CM. The biology of binge eating. *Appetite* 2009;52(3):545–53.
- [2] Striegel-Moore RH, Cachelin FM, Dohm FA, Pike KM, Wilfley DE, Fairburn CG. Comparison of binge eating disorder and bulimia nervosa in a community sample. *Int J Eat Disord* 2001;29(2):157–65.
- [3] Brownley KA, Berkman ND, Sedway JA, Lohr KN, Bulik CM. Binge eating disorder treatment: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Eat Disord* 2007;40(4):337–48.
- [4] Gruzca RA, Przybeck TR, Cloninger CR. Prevalence and correlates of binge eating disorder in a community sample. *Compr Psychiatry* 2007;48(2):124–31.
- [5] Hudson JI, Hiripi E, Pope Jr HG, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61(3):348–58.
- [6] Yager J. Binge eating disorder: the search for better treatments. *Am J Psychiatry* 2008;165(1):4–6.
- [7] Wilson GT, Grilo CM, Vitousek KM. Psychological treatment of eating disorders. *Am Psychol* 2007;62(3):199–216.
- [8] Reas DL, Grilo CM. Review and meta-analysis of pharmacotherapy for binge-eating disorder. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(9):2024–38.
- [9] Leombruni P, Lavagnino L, Fassino S. Treatment of obese patients with binge eating disorder using topiramate: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:385–92.
- [10] Tata AL, Kockler DR. Topiramate for binge-eating disorder associated with obesity. *Ann Pharmacother* 2006;40(11):1993–7.
- [11] McElroy SL, Hudson JI, Capece JA, Beyers K, Fisher AC, Rosenthal NR, Topiramate Binge Eating Disorder Research Group. Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007;61(9):1039–48.
- [12] Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, et al. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142(7):532–46.
- [13] Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* 2008;14(2):120–42.
- [14] Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S71–80.
- [15] McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck Jr PE, Rosenthal NR, Karim MR, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160(2):255–61.
- [16] McElroy SL, Shapira NA, Arnold LM, Keck PE, Rosenthal NR, Wu SC, et al. Topiramate in the long-term treatment of binge-eating disorder associated with obesity. *J Clin Psychiatry* 2004;65(11):1463–9.
- [17] Claudino AM, de Oliveira IR, Appolinario JC, Cordás TA, Duchesne M, Sichieri R, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(9):1324–32.
- [18] Ben-Zeev B, Waternberg N, Augarten A, Brand N, Yahav Y, Efrati O, et al. Oligohydrosis and hyperthermia: pilot study of a novel topiramate adverse effect. *J Child Neurol* 2003;18(4):254–7.
- [19] Cerminara C, Seri S, Bombardieri R, Pinci M, Curatolo P. Hypohydrosis during topiramate treatment: a rare and reversible side effect. *Pediatr Neurol* 2006;34(5):392–4.
- [20] Ma L, Huang YG, Deng YC, Tian JY, Rao ZR, Che HL, et al. Topiramate reduced sweat secretion and aquaporin-5 expression in sweat glands of mice. *Life Sci* 2007;80(26):2461–8.
- [21] Levy J, Yagev R, Petrova A, Lifshitz T. Topiramate-induced bilateral angle-closure glaucoma. *Can J Ophthalmol* 2006;41(2):221–5.
- [22] Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs* 2007;67(1):75–93.
- [23] Frigeri A, Nicchia GP, Svelto M. Aquaporins as targets for drug discovery. *Curr Pharm Des* 2007;13(23):2421–7.
- [24] Holtkamp M, Weissinger F, Meierkord H. Erectile dysfunction with topiramate. *Epilepsia* 2005;46(1):166–7.

- [25] Calabrò RS, Bramanti P, Italiano D, Ferlazzo E. Topiramate-induced erectile dysfunction. *Epilepsy Behav* 2009;14(3): 560–1.
- [26] Abraham G. Topiramate-induced suicidality. *Can J Psychiatry* 2003;48(2):127–8.
- [27] Christman DS, Faubion MD. Suicide attempt following initiation of topiramate. *Am J Psychiatry* 2007;164(4):682–3.
- [28] Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA* 2010;303(14):1401–9.