

# ASSOCIAZIONE TRA USO DI TRAMADOLO E RISCHIO DI FRATTURA DELL'ANCA

*A cura del Dott. Corrado Liparoto*

## TAKE HOME MESSAGE

- Circa il 20% degli uomini ed il 50% delle donne, di età pari o superiore a 50 anni, presentano una maggiore probabilità di subire almeno una frattura durante il resto della loro vita.
- L'uso del tramadolo, un oppioide debole comunemente impiegato per il trattamento del dolore, è aumentato rapidamente in tutto il mondo negli ultimi decenni.
- Il rischio di frattura dell'anca si colloca tra le prime dieci cause di disabilità a livello globale.
- Gli utilizzatori di tramadolo sono stati associati ad un rischio di frattura dell'anca più elevato rispetto agli utilizzatori di codeina e dei FANS comunemente impiegati.

## INTRODUZIONE

Nella popolazione generale di età pari o superiore a 50 anni, circa il 20% degli uomini ed il 50% delle donne presentano una maggiore probabilità di subire almeno una frattura durante il resto della loro vita; ciò risulta essere spesso associato ad un incremento della morbilità e della mortalità<sup>1,2</sup>. L'onere sanitario dovuto alle fratture dovrebbe raddoppiare entro il 2025<sup>3-5</sup>. La politerapia è comune tra i pazienti anziani a causa di comorbilità multiple; inoltre, alcuni farmaci possono intensificare il pericolo di frattura incrementando il rischio di caduta e/o attraverso il loro effetto sul metabolismo osseo<sup>6-9</sup>. Il tramadolo è un oppioide debole comunemente usato per il trattamento del dolore<sup>12-13</sup>. Il rischio percepito di gravi effetti avversi cardiovascolari e gastrointestinali del tramadolo risulta inferiore a quello dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)<sup>15</sup>, mentre il rischio di dipendenza e di depressione respiratoria è più basso rispetto a quello degli oppioidi tradizionali<sup>17,18</sup>. Di conseguenza, il suo uso è aumentato rapidamente in tutto il mondo negli ultimi decenni<sup>14</sup>. Ad esempio, i dati del Truven Health Analytics MarketScan mostrano un incremento delle prescrizioni di tramadolo, negli Stati Uniti, del 22,8% tra il 2012 ed il 2015<sup>10</sup>, ed un aumento dei tassi di dispensazione in ciascuna delle province del Canada; il più alto è stato osservato in Nuova Scozia (da 0,50/dosi definite giornaliere (DDD) nel 2007 a 2,64/DDD nel 2016)<sup>11</sup>. Uno studio di coorte recentemente pubblicato, ha riportato che in pazienti con osteoartrosi l'uso di tramadolo è associato ad un tasso di mortalità per tutte le cause significativamente più elevato rispetto ai FANS comunemente somministrati<sup>16</sup>; tuttavia, i meccanismi specifici che collegano l'uso del tramadolo ad un aumentato rischio di mortalità rimangono poco chiari. Ad oggi, in diversi studi è stato riscontrato che l'uso di tale farmaco potrebbe aumentare il rischio di cadute

(un fattore di rischio significativo di frattura)<sup>19-22</sup>, ma solo pochi trial hanno valutato la potenziale relazione tra l'uso del tramadolo ed il rischio di frattura, ed i risultati sono apparsi inconcludenti<sup>23-25</sup>. Inoltre, pochi studi hanno confrontato il rischio di frattura dell'anca, il quale si colloca tra le prime dieci cause di disabilità a livello globale<sup>26,27</sup>, tra gli utilizzatori del tramadolo e gli utilizzatori di altri analgesici comunemente usati. Per colmare questa lacuna di conoscenza, i ricercatori hanno confrontato il rischio di frattura incidente dell'anca tra i pazienti che iniziavano terapia con tramadolo e quelli che iniziavano uno dei seguenti farmaci: codeina (un altro oppioide debole comunemente usato), naprossene o ibuprofene (FANS non selettivi generalmente impiegati), celecoxib o etoricoxib (inibitori della cicloossigenasi-2 [COX-2]), conducendo cinque studi di coorte.

## **STUDIO**

I ricercatori hanno analizzato i dati del The Health Improvement Network (THIN), un registro della popolazione generale del Regno Unito contenente cartelle cliniche di circa 17 milioni di individui, ottenute da 770 pratiche mediche generali. Nel THIN, per ciascun paziente, sono stati riportati i dati antropometrici socio-demografici, abitudini di vita, informazioni fornite dai medici di medicina generale, diagnosi derivanti dalle valutazioni degli specialisti, dai ricoveri ospedalieri e dai risultati dei test di laboratorio. Tutte le diagnosi contenute nel THIN sono state codificate mediante il Read classification system<sup>28</sup>, mentre i farmaci attraverso il Multilex classification system<sup>29</sup>. Precedenti studi hanno dimostrato la validità dei dati THIN sia per trial epidemiologici che clinici<sup>30</sup>. In questa analisi sono stati inclusi partecipanti di età pari o superiore a 50 anni (tra gennaio 2000 e dicembre 2016), ai quali non è stato prescritto tramadolo o il suo comparatore attivo (ad esempio codeina, naprossene, ibuprofene, celecoxib o etoricoxib) nell'anno precedente allo studio. Gli individui con una storia di frattura dell'anca, cancro o disturbo da uso di oppiacei, antecedente all'ingresso in questa coorte di studio, sono stati esclusi. Gli autori hanno confrontato il rischio incidente di frattura dell'anca tra i partecipanti che hanno iniziato il trattamento con tramadolo ed i soggetti che hanno intrapreso l'assunzione di uno dei seguenti farmaci antidolorifici: codeina (altro oppioide debole comunemente usato), naprossene o ibuprofene (FANS non selettivi comunemente impiegati), celecoxib o etoricoxib (inibitori della COX-2). La data indice corrispondeva alla data di inizio della somministrazione del tramadolo o del comparatore per i partecipanti corrispondenti.

L'intervallo di tempo totale, da gennaio 2000 a dicembre 2016, è stato suddiviso in 17 periodi di un anno ciascuno. All'interno di ogni intervallo temporale sono stati identificati i pazienti che hanno iniziato la terapia con tramadolo o comparatore, ed è stato calcolato il punteggio di propensione per l'avvio del tramadolo usando la regressione logistica. Il punteggio di propensione è definito come la probabilità di assegnazione condizionata del trattamento in relazione alle caratteristiche di base osservate<sup>31</sup>, le quali possono essere

calcolate secondo le seguenti variabili: età alla data indice, sesso, indice di deprivazione di Townsend<sup>32</sup>, indice di massa corporea (BMI), consumo abituale di alcol, status di fumatore, comorbilità ed uso di farmaci prima della data indice, accesso all'assistenza sanitaria (cioè il numero di ricoveri, visite di medicina generale e referenze specialistiche) nell'ultimo anno antecedente alla data indice. I ricercatori hanno adottato tale metodo per assemblare cinque studi di coorte abbinati al punteggio di propensione: tramadolo versus codeina, tramadolo versus naprossene, tramadolo versus ibuprofene, tramadolo versus celecoxib e tramadolo versus etoricoxib, rispettivamente. La frattura incidente dell'anca durante un periodo di follow-up di 1 anno rappresentava l'outcome primario dello studio<sup>33-35</sup>.

## **ANALISI STATISTICA**

Le caratteristiche di base della coorte trattata con tramadolo sono state confrontate con quelle di ciascuna coorte di pazienti a cui è stato somministrato un comparatore attivo, ovvero codeina, naprossene, ibuprofene, celecoxib o etoricoxib. Gli autori hanno adottato l'analisi "intention-to-treat" come metodo per stimare il tempo di follow-up relativo a ciascun partecipante, mentre gli anni-persona di follow-up per ciascun soggetto sono stati calcolati come l'intervallo di tempo che intercorre tra la data indice ed il verificarsi di una delle seguenti circostanze: frattura incidente dell'anca, esclusione da una pratica di medicina generale, età di 90 anni, morte o termine del follow-up di un anno. Nel corso dello studio è stato stimato il tasso di frattura incidente dell'anca per ogni coorte di pazienti e sono state tracciate curve di incidenza cumulativa. Il tasso di differenza assoluta (RD), in relazione alla frattura incidente dell'anca, tra la coorte trattata con tramadolo e ciascuna coorte di pazienti a cui è stato somministrato il comparatore attivo, è stata calcolata mediante la seguente formula:  $RD = \text{rate (tramadolo)} - \text{rate (comparatore)}$ . Il rischio assoluto (HR) di frattura incidente dell'anca per gli iniziatori del tramadolo è stato ottenuto utilizzando il modello dei rischi proporzionali di Cox, tenendo conto del rischio competitivo di morte rispetto a ciascun comparatore<sup>36</sup>. Gli autori hanno condotto, inoltre, analisi sesso-specifiche per valutare se la relazione, tra l'inizio del trattamento con tramadolo ed il rischio di frattura dell'anca, osservata negli uomini differiva da quella riscontrata nelle donne. Un totale di sette analisi di sensibilità è stato eseguito per valutare la solidità dei risultati. Tutte le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software SAS (V. 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), ed assumendo come significatività statistica un valore di  $p < 0.05$ .

## **RISULTATI**

Dei 3.755.932 pazienti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione, 612.981 soggetti hanno iniziato il trattamento con tramadolo (n=337.167) o codeina (n=275.814) in assenza di una storia di prescrizione di

entrambi i farmaci, antecedente all'ingresso dei pazienti nello studio. Sono stati esclusi 102.483 soggetti con anamnesi di cancro, disturbo da uso di oppiacei o frattura dell'anca, e 138.126 pazienti con informazioni incomplete relative a BMI, status di fumatore, consumo di alcolici o punteggio dell'indice di deprivazione di Townsend. Dei pazienti rimanenti, 146.956 utilizzatori di tramadolo (72,7%) sono stati abbinati allo stesso numero di utilizzatori di codeina mediante il punteggio di propensione. L'età media dei pazienti era compresa tra 65 e 66,5 anni in diverse coorti abbinate al punteggio di propensione, e circa il 60% dei soggetti era di sesso femminile. Complessivamente, le caratteristiche all'interno delle coorti abbinate al punteggio di propensione erano bilanciate, con tutte le differenze standardizzate  $<0,1^{41}$ . La coorte di tramadolo presentava un rischio di frattura incidente dell'anca più elevato rispetto alla coorte di codeina. Come mostrato nella Tabella 1, un totale di 518 casi di frattura dell'anca (3,7/1000 anni-persona) sono stati riportati nella coorte tramadolo e 401 casi (2,9/1000 anni-persona) nella coorte codeina durante il periodo di follow-up di 1 anno. Il tasso di differenza assoluta di frattura incidente dell'anca nella coorte di tramadolo rispetto a quello della coorte di codeina era di 0,8 (IC 95%=0,4-1,2) /1000 anni-persona ed il corrispondente HR era di 1,28 (IC 95%=1,13-1,46). Contemporaneamente, la coorte di tramadolo mostrava anche un rischio di frattura incidente dell'anca più elevato rispetto alla coorte di codeina, sia nel sottogruppo femminile (HR=1,18; IC 95%=1,02-1,38) che nel sottogruppo maschile (HR=1,60; IC 95%=1,24-2,06). I risultati delle analisi di sensibilità (come ad esempio, riduzione del punteggio di propensione, limitazione delle analisi tra i partecipanti senza una storia di uso di altri oppiacei, imputazione dei dati mancanti, approccio "as-treated", limitazione degli outcome alla frattura atraumatica dell'anca) non erano sostanzialmente mutati.

**Tabella 1. Frattura dell'anca entro un anno dall'inizio della terapia con tramadolo rispetto ai soggetti che iniziano il trattamento con un altro oppioide debole comunemente usato (codeina).**

	Oppioide debole	
	Tramadolo vs Codeina	
Partecipanti (n)	146956	146956
Frattura incidente dell'anca (n)	518	401
Follow-up medio (anni)	0,95	0,94
Rate (/1000 anni-persona)	3,7	2,9
RD (/1000 anni-persona, IC 95%)	0,8	0,0

Infine, la coorte di tramadolo presentava anche un maggiore rischio di frattura incidente dell'anca rispetto alla coorte di naprossene o di ibuprofene. Come mostrato nella Tabella 2, un totale di 313 casi di frattura incidente dell'anca (2,9/1000 anni-persona) sono stati riportati nella coorte tramadolo e 185 casi (1,7/1000 anni-persona) nella coorte naprossene. Rispetto agli utilizzatori di naprossene, l'HR di frattura dell'anca per

gli utilizzatori del tramadol era di 1,69 (IC 95%=1,41-2,03) ed il corrispondente RD pari a 1,2 (IC 95%=0,8-1,6)/1000 anni-persona. Analogamente, il rischio di frattura incidente dell'anca nella coorte di tramadol (3,4/1000 anni-persona) è risultato più elevato anche rispetto alla coorte di ibuprofene (2,0/1000 anni-persona) (HR=1,65; IC 95%=1,39-1,96). I risultati derivanti dalle analisi dei sottogruppi di genere e da diverse analisi di sensibilità non sono mutati significativamente. Infine, il rischio di frattura incidente dell'anca nella coorte di tramadol era più elevato sia rispetto alla coorte di celecoxib (3,4/1000 anni-persona contro 1,8/1000 anni-persona) che alla coorte di etoricoxib (2,9/1000 anni-persona rispetto a 1,5/1000 anni-persona). Gli RD di frattura incidente dell'anca per la coorte di tramadol erano di 1,6 (IC 95%=0,9-2,3) e di 1,5 (IC 95%=0,7-2,3)/1000 anni-persona, rispettivamente con le coorti di celecoxib e di etoricoxib; mentre, i corrispondenti HR erano di 1,85 (IC 95%=1,40-2,44) e di 1,96 (IC 95%=1,34-2,87), rispettivamente. I risultati derivanti dalle analisi dei sottogruppi sessuali e da diverse analisi di sensibilità sono rimasti simili.

**Tabella 2. Frattura dell'anca entro un anno dall'inizio della terapia con tramadol rispetto ai soggetti che iniziano il trattamento con uno dei FANS non selettivi generalmente impiegati (naprossene, ibuprofene) o con un inibitore della cicloossigenasi-2 (celecoxib, etoricoxib).**

	FANS non selettivi			
	Tramadol vs Naprossene		Tramadol vs Naprossene	
Partecipanti (n)	115109	115109	107438	107438
Frattura incidente dell'anca (n)	313	185	349	212
Follow-up medio (anni)	0,95	0,96	0,95	0,96
Rate (/1000 anni-persona)	2,9	1,7	1,4 (0,9, 1,8)	2,0
RD (/1000 anni-persona, IC 95%)	1,2 (0,8, 1,6)			0,0
	Inibitori della cicloossigenasi-2			
	Tramadol vs Celecoxib		Tramadol vs Etoricoxib	
Partecipanti (n)	43130	43130	27689	27689
Frattura incidente dell'anca (n)	142	77	78	40
Follow-up medio (anni)	0,96	0,98	0,96	0,98
Rate (/1000 anni-persona)	3,4	1,6	1,5	1,5
RD (/1000 anni-persona, IC 95%)	(0,9, 2,3)		(0,7, 2,3)	0,0

I pazienti che hanno assunto tramadol sono stati associati ad un rischio di frattura dell'anca più elevato rispetto a quelli che hanno assunto codeina e FANS, suggerendo la necessità di rivisitare alcune linee guida sull'uso di tale farmaco nella pratica clinica. *In conclusione, considerando il significativo impatto della frattura dell'anca sulla morbilità, sulla mortalità e sui costi dell'assistenza sanitaria, i risultati derivanti da tale studio indicano la necessità di considerare il rischio di frattura associato all'uso di tramadol nella pratica clinica.*

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Van den Bergh JP, van Geel TA, Geusens PP. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):163–72.
2. Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, et al. Factors associated with 5-year risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA*. 2007; 298(20):2389–98.
3. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. 2001;29(6):517–22.
4. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int*. 2005;16(3):229–38.
5. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007;22 (3):465–75.
6. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24): 2947–53.
7. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(21):1952–60.
8. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:e372.
9. Berry SD, Kiel DP, Colon-Emeric C. Hip fractures in older adults in 2019. *JAMA*; 2019;321(22):2231–2.
10. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with non- cancer pain. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):186–93.
11. Patterson E. Tramadol history and statistics [Internet]. Available from: <http://drugabuse.com/library/tramadol-history-and-statistics/>. Accessed January 10, 2019.
12. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52:39–47.
13. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology, metabolism, and misuse. *Anesth Analg*. 2017;124(1):44–51.
14. Hassama IS, Miotto K, Dale W, DI. Tramadol: understanding the risk of serotonin syndrome and seizures. *Am J Med*. 2018;131(11):1382. e1–e6.
15. Zeng C, Dubreuil M, LaRoche MR, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA*. 2019;321(10):969–82.
16. Bigal LM, Bibeau K, Dunbar S. Tramadol prescription over a 4-year period in the USA. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(10):76.
17. Fischer B, Kurdyak P, Jones W. Tramadol dispensing patterns and trends in Canada, 2007-2016. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019; 28(3):396–400.
18. Goodwin JL, Kraemer JJ, Bajwa ZH. The use of opioids in the treatment of osteoarthritis: when, why, and how? *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(1):5–14.
19. Soderberg KC, Laflamme L, Moller J. Newly initiated opioid treatment and the risk of fall-related injuries. A nationwide, register-based, case-crossover study in Sweden. *CNS Drugs*. 2013;27(2):155–61.

20. Costa-Dias MJ, Oliveira AS, Martins T, et al. Medication fall risk in old hospitalized patients: a retrospective study. *Nurse Educ Today*. 2014; 34(2):171–6.
21. Moller J, Laflamme L, Soderberg Lofdal K. CYP2D6-inhibiting drugs and the increased risk of fall-related injuries due to newly initiated opioid treatment—a Swedish, register-based case-crossover study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;116(2):134–9.
22. Harstedt M, Rogmark C, Sutton R, Melander O, Fedorowski A. Poly-pharmacy and adverse outcomes after hip fracture surgery. *J Orthop Surg Res*. 2016;11(1):151.
23. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *J Intern Med*. 2006;260(1):76–87.
24. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med*. 2010;170(22):1979–86.
25. Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S. Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: a nested case-control study using the general practice research database. *Am J Epidemiol*. 2013;178(4):559–69.
26. Bhandari M, Swiontkowski M. Management of acute hip fracture. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2053–62.
27. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2(6):285–9.
28. Stuart-Buttle CD, Read JD, Sanderson HF, Sutton Y. A language of health in action: read codes, classifications and groupings. *Proc AMIA Annu Fall Symp*. 1996:75–9.
29. First Databank. Multilex drug data file [Internet]. Available from: <http://www.firstdatabank.co.uk/8/multilex-drug-data-file>. Accessed January 10, 2019.
30. Lewis JD, Schinnar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of the health improvement network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(4): 393–401.
31. Seeger JD, Williams PL, Walker AM. An application of propensity score matching using claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(7):465–76.
32. Morris R, Carstairs V. Which deprivation? A comparison of selected deprivation indexes. *J Public Health Med*. 1991;13(4):318–26.
33. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ*. 2011;342:d3651.
34. Misra D, Zhang Y, Peloquin C, Choi HK, Kiel DP, Neogi T. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. *Osteoporos Int*. 2014;25(6):1677–84.
35. Misra D, Peloquin C, Kiel DP, Neogi T, Lu N, Zhang Y. Intermittent nitrate use and risk of hip fracture. *Am J Med*. 2017;130(2):229 e15–20. <sup>[1]</sup> <sub>[SEP]</sub>
36. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation*. 2016;133(6):601–9. <sup>[1]</sup> <sub>[SEP]</sub>
37. Franklin JM, Rassen JA, Ackermann D, Bartels DB, Schneeweiss S. Metrics for covariate balance in cohort studies of causal effects. *Stat Med*. 2014;33(10):1685–99.