

Uso clinico a lungo termine della combinazione fissa di ossicodone-paracetamolo in pazienti con dolore cronico

Long term clinical practice of oxycodone/paracetamol in fixed combination in chronic pain patients

Antonella Lepri, Agata Brocchi, Stefania Catinelli, Galina Krasteva, Manuela Baronio

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Riassunto

Introduzione. Il dolore cronico da moderato a grave è una condizione debilitante che, secondo le stime europee, colpisce un individuo su cinque. Ad oggi, un adeguato controllo del dolore cronico, combinando un effetto analgesico di lunga durata con un basso tasso di effetti avversi, rimane una sfida per i medici. La combinazione fissa di ossicodone e paracetamolo (OXY/PAR) si è dimostrata efficace nel trattamento del dolore sia acuto che cronico di origine osteoarticolare, muscolare e oncologica. Tuttavia, gli effetti a lungo termine di questa combinazione sono ancora poco studiati.

Metodi. Questa osservazione retrospettiva è stata condotta su una coorte di pazienti con dolore cronico principalmente di origine osteoarticolare. Lo scopo di tale osservazione era quello di individuare la durata del trattamento OXY/PAR nella nostra pratica clinica, il corrispondente dosaggio giornaliero, le terapie analgesiche concomitanti, la frequenza e la causa di eventuali interruzioni.

Risultati. Riportiamo casi di durata eccezionalmente lunga: fino al 40% dei pazienti ha ricevuto OXY/PAR per più di 2 anni, il 15,5% per più di 5 anni e il 3,4% per più di 9 anni. La dose giornaliera media complessiva è stata di 14 mg/die con una leggera tendenza all'aumento nel tempo. Il 77% dei pazienti riceveva anche una terapia analgesica concomitante. Il 23% dei pazienti ha abbandonato OXY/PAR principalmente a causa del dolore incontrollato.

Conclusione. OXY/PAR può essere utilizzato per lungo tempo e a bassi dosaggi in pazienti con dolore cronico, utilizzato da solo o come terapia aggiuntiva. Questo studio supporta l'applicazione a lungo termine di OXY/PAR e la sua efficacia e tollerabilità a lungo termine.

Parole chiave: dolore cronico, analgesici, oppioidi, ossicodone, paracetamolo, durata della terapia, combinazione fissa

Summary

Background. Moderate to severe chronic pain is a debilitating condition affecting one individual out of five, according to European estimations. To date, adequate control of chronic pain, combining a long-lasting analgesic effect with a low rate of adverse effects, remains a challenge for clinicians. The fixed combination of oxycodone and paracetamol (OXY/PAR) has proved effective in the treatment of both acute and chronic pain of osteoarticular, muscular, and oncologic origin. However, the long-term effects of this combination have been poorly studied.

Methods. This retrospective study was conducted in a cohort of patients with chronic pain mainly of osteoarticular origin. The aim of this observation was to report the duration of the OXY/PAR treatment, the corresponding daily dosage, the concomitant analgesic therapies, and the frequency and cause for any discontinuation.

Ricevuto: 13 marzo 2023
Accettato: 9 maggio 2023

Corrispondenza

Antonella Lepri

Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
E-mail: lepria@aou-careggi.toscana.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Lepri A, Brocchi A, Catinelli S, et al. Uso clinico a lungo termine della combinazione fissa di ossicodone-paracetamolo in pazienti con dolore cronico. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2023;49:108-115; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-N301>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Results. We report cases of exceptionally long duration: up to 40% of patients had received OXY/PAR for more than 2 years, 15.5% for more than 5 years, and 3.4% for more than 9 years. The overall mean daily dosage was 14 mg/day with a slightly increasing trend over time. 77% of patients were also receiving concomitant analgesic therapy. 23% of patients dropped out from OXY/PAR mostly due to uncontrolled pain.

Conclusion. OXY/PAR may be used for a long time and at low dosages in patients with chronic pain, used alone or as an adjunctive therapy. This study supports the long-term application of OXY/PAR and its long-lasting efficacy and tolerability.

Key words: chronic pain, analgesics, opioid, oxycodone, acetaminophen, duration of therapy, fixed combination

Introduzione

Il dolore, in particolare il dolore cronico, è una condizione debilitante che implica gravi carichi fisici, sociali, emotivi e socio-economici. Mentre il dolore acuto compare improvvisamente e si risolve in tempi ragionevolmente rapidi, il dolore cronico dura più di 3-6 mesi e deriva da una condizione medica di base difficile da trattare o diagnosticare¹. Secondo le stime europee², nella popolazione adulta, un individuo su cinque riferisce di avere dolore cronico moderato o severo. Un adeguato controllo del dolore cronico, combinando un effetto analgesico di lunga durata con un basso tasso di effetti avversi, rimane una sfida per i medici fino ad oggi.

Gli oppioidi sono comunemente prescritti per la gestione del dolore cronico³ e hanno dimostrato di essere sicuri, se usati correttamente, con effetti avversi noti e prevedibili⁴. Gli eventi avversi gravi sono relativamente rari, tuttavia alcuni pazienti sospendono il trattamento a lungo termine a causa di effetti collaterali minori (ad es. nausea, mal di testa, costipazione), rischio di sviluppare dipendenza e, talvolta, mancanza di efficacia a lungo termine a causa della tolleranza al farmaco^{5,6}. Per minimizzare tali rischi, gli oppioidi possono essere combinati con un analgesico come un FANS (farmaco antinfiammatorio non steroideo), il paracetamolo o altri farmaci adiuvanti, per ridurre la dose di ciascuna molecola attiva ottenendo un'efficacia analgesica ma limitando i rischi legati al loro dosaggio individuale elevato^{4,7}. Inoltre, la somministrazione di un oppioide con un altro analgesico in combinazione fissa migliora la gestibilità del trattamento e semplifica lo schema di dosaggio, aumentando così la compliance nei pazienti cronici⁴.

La combinazione di ossicodone e paracetamolo in associazione fissa (OXY/PAR) è impiegata nel trattamento del dolore da moderato a severo in caso di patologie osteo-articolari e muscolari – quando il paracetamolo o i FANS da soli sono inefficaci – o del dolore oncologico, sia come terapia principale che in concomitanza con altre terapie analgesiche. In quanto oppioide a breve durata d'azione (*short acting opioids*, SAO), OXY/PAR ha un rapido effetto analgesico, tamponando efficacemente le crisi dolorose⁸. I due farmaci agiscono in sinergia: l'ossicodone induce un

effetto analgesico agendo come agonista sui recettori μ , κ and δ , mentre il paracetamolo inibisce la COX-3 a livello centrale. La farmacocinetica di ciascuna molecola garantisce un effetto concomitante che consente un'efficacia ottimale a basse dosi e una breve permanenza nell'organismo umano con conseguente minimizzazione degli effetti avversi⁴.

OXY/PAR, grazie alla combinazione di due diversi analgesici, è efficace su diverse condizioni di dolore cronico non controllate con i soli FANS, a dosaggi molto bassi andando a minimizzare gli effetti collaterali associati agli oppioidi e rendendola così una combinazione analgesica utile nei trattamenti a lungo termine. La combinazione OXY/PAR si è infatti dimostrata efficace in pazienti non rispondenti alla terapia con FANS, sia nel dolore acuto, come il dolore muscoloscheletrico post-chirurgico⁹⁻¹⁴, sia nel dolore cronico, come i pazienti con dolore lombosacrale, artrite reumatoide¹⁵⁻¹⁹. Una revisione sistematica e una meta-analisi di efficacia e sicurezza nella terapia a lungo termine con oppioidi per il dolore cronico non oncologico suggerisce che i pazienti che non interrompono la terapia con oppioidi, a causa di effetti collaterali minori o mancanza di efficacia, e che la perseguono per più di 6 mesi percepiscono un significativo sollievo dal dolore²⁰. Tuttavia, gli effetti a lungo termine di questa combinazione sono stati scarsamente studiati, come testimoniato da una meta-analisi che non ha trovato appropriati studi controllati con placebo della durata di almeno 6 mesi e, pertanto, afferma che le prove sono finora insufficienti per determinare l'efficacia della terapia con oppioidi a lungo termine per migliorare il dolore cronico²¹. Nel caso di OXY/PAR, un'analisi retrospettiva ha rilevato una significativa riduzione dell'intensità del dolore, nei pazienti trattati fino a 23 mesi, e in coloro che erano trattati da più di 4 mesi rispetto a quelli trattati per meno di 4 mesi non è stato osservato un corrispondente aumento della dose giornaliera⁷.

Queste osservazioni gettano le basi per ulteriori studi che indaghino se l'efficacia analgesica e la tollerabilità di una combinazione a base di oppioidi si estenda oltre i trattamenti a breve e medio termine. La minimizzazione degli effetti collaterali garantita dall'azione sinergica di due

molecole attive a basso dosaggio qualifica la combinazione OXY/PAR come candidata anche per scopi analgesici a lungo termine. In questo studio retrospettivo, i dati sono stati raccolti in una coorte di pazienti comprendente un'ampia casistica di trattamento OXY/PAR a lungo e lunghissimo termine. Lo scopo era valutare l'intervallo di durata del trattamento con OXY/PAR, raccogliendo informazioni reali sull'effettivo uso a lungo termine di questa combinazione, il corrispondente dosaggio giornaliero e la frequenza e il tipo di motivo per l'eventuale interruzione della terapia. L'obiettivo finale di questo studio è portare ulteriori prove al dibattito in corso sull'applicazione a lungo termine degli oppioidi e sulla sua efficacia e tollerabilità a lungo termine.

Materiali e metodi

Popolazione e disegno dello studio

Questo studio retrospettivo è stato condotto presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi (Firenze, Italia). I dati sono stati raccolti retrospettivamente dal database dell'Ospedale e i pazienti sono rimasti completamente anonimi, secondo le regole stabilite dal Comitato Etico dell'Ospedale. I pazienti sono stati trasferiti alle cure ospedaliere su valutazione del medico di medicina generale (MMG). Nell'osservazione erano inclusi pazienti con dolore cronico che avevano ricevuto la terapia OXY/PAR almeno una volta. In accordo con la normativa vigente in Italia, OXY/PAR è stato prescritto a seguito di precedente trattamento analgesico con farmaci non oppioidi (es. FANS) che ha portato ad un insoddisfacente controllo della condizione algica. In effetti, il motivo più comune per iniziare questa terapia analgesica è stato il "dolore incontrollato" da moderato a grave. I dati sono stati raccolti al momento dell'ultima visita dei pazienti e comprendevano: data di inizio della terapia OXY/PAR, se la terapia era ancora in corso e l'eventuale motivo dell'interruzione, l'ultima dose giornaliera prescritta, come numero di somministrazioni e dosaggio singolo, posologia ed eventuali terapie analgesiche concomitanti. Sono stati raccolti i dati di 118 pazienti. Le informazioni relative alla durata del trattamento erano tuttavia disponibili solo per 116 pazienti, mentre quelle relative al dosaggio erano disponibili solo per 117. I confronti statistici sono stati eseguiti mediante t-test a due code non appaiati, se non diversamente specificato.

Somministrazione ossicodone/paracetamolo

La combinazione OXY/PAR è stata somministrata in compresse da 5, 10 o 20 mg di ossicodone, ciascuna comprendente una dose fissa di paracetamolo pari a 325 mg.

I dati relativi al dosaggio e i grafici presentati in questo articolo si riferiscono alla dose giornaliera totale di ossicodone somministrata. La dose giornaliera somministrata di paracetamolo non ha superato il limite giornaliero raccomandato di 4.000 mg. La combinazione OXY/PAR viene assunta come da prescrizione del medico curante secondo uno schema dose/tempo che solo eccezionalmente viene modificato al bisogno dal paziente, tenendone traccia e riferendolo al clinico in occasione della visita quadrimestrale. Il medico ha rivalutato lo schema di trattamento di ogni paziente – inclusi la diminuzione o l'aumento del dosaggio o l'interruzione del trattamento – ad ogni visita di follow-up che avveniva ogni 4 mesi mediamente, sulla base dell'efficacia della terapia e della soddisfazione del paziente.

Risultati

Popolazione dello studio

I 118 pazienti inclusi nello studio avevano diverse patologie sottostanti tra cui varie malattie croniche osteoarticolari e muscolari, oltre a dolore oncologico. In un sottogruppo di 31 pazienti, i cui dati demografici erano disponibili e che riteniamo essere rappresentativi dell'intera popolazione in studio, la patologia più comune era l'osteoartrosi (23%, $n = 7$) seguita da lombalgia (LBP) (19%, $n = 6$), osteoporosi (16%, $n = 5$) e lombosciatalgia (12%, $n = 4$). Questa sotto-coorte era composta principalmente da donne ($n = 27$; 77%) e l'età media era di $79,5 \pm 8,5$ anni al momento della prima visita di valutazione ($n = 3 < 59$ anni, $n = 3$ 60-69 anni età, $n = 9$ 70-79 anni, $n = 12$ 80-89 anni e $n = 4 > 90$ anni).

Tutti i 118 pazienti erano stati trattati con la combinazione OXY/PAR. Il 77% di tutti i pazienti stava ricevendo anche una terapia analgesica concomitante alla loro ultima visita. Il 41,5% di tutti i pazienti era in trattamento anche con gabapentinoidi (pregabalin o gabapentin), comunemente impiegati nel trattamento del dolore neuropatico e la classe più comune tra le terapie concomitanti riportate. L'uso di gabapentinoidi era tipicamente riportato in pazienti affetti da dolore osteoarticolare come artrosi e LBP. Il 31,3% della popolazione generale effettuava un uso concomitante di altri oppioidi e il 15,2% era in trattamento con FANS (dati dettagliati nella Tab. I). Da notare che i pazienti potevano ricevere contemporaneamente più di una terapia concomitante.

Durata e posologia della terapia

La durata mediana del trattamento OXY/PAR è stata di 1,3 anni (1° quartile: 0,3 anni; 3° quartile: 3,3 anni; $n = 116$), mentre la durata media è stata di circa 2,4 anni (Fig. 1A).

Tabella I. Elenco delle terapie analgesiche concomitanti e numero di pazienti sottoposti a ciascun trattamento.

Gabapentinoidi, terapia del dolore neuropatico	63
Pregabalin	46
Palmitoiletanolamide	14
Gabapentin	3
Terapia a base di oppioidi	37
Ossicodone + naloxone	17
Tapentadol	9
Tramadol	5
Fentanil	3
Buprenorfina	1
Trazodone	1
Codeina + paracetamolo	1
FANS	18
Etoricoxib	9
Diclofenac	8
Ibuprofene	1
Antidepressivi e miorilassanti	8
Duloxetina	2
Zolpidem tartrato	1
Venlafaxina	1
Lorazepam	1
Amitriptilina	1
Tizanidina	1
Tiocolchicoside	1
Altri	37
Infiltrazioni	12
Paracetamolo	11
Acetil-L-carnitina	5
Lidocaina	4
Cannabis	3
Acido R-tiottico	1
Magnesio	1

I pazienti potevano ricevere contemporaneamente più di una terapia concomitante.

Quasi il 40% dei pazienti inclusi aveva ricevuto il trattamento OXY/PAR per una durata superiore a 2 anni e il 15,5% per più di 5 anni. Un numero consistente di pazienti ha mostrato una durata del trattamento molto lunga, come nel caso di 4 pazienti che hanno superato i 9 anni

di terapia OXY/PAR, di cui 3 hanno mostrato una durata di circa 11 anni e 1 che ha mostrato una durata di 13,4 anni, il più lungo documentato in questo studio. La distribuzione del numero di pazienti per durata del trattamento è mostrata nella Figura 1B.

La combinazione OXY/PAR viene generalmente somministrata in compresse da 5, 10 o 20 mg di ossicodone (ciascuna aggiunta ad una dose fissa di paracetamolo pari a 325 mg). L'assunzione può avvenire una o più volte al giorno a dosi fisse (ATC) secondo lo schema dose/tempo prescritto dal medico curante e, in via eccezionale, modificato al bisogno dal paziente, che riferisce al medico in occasione della visita quadrimestrale. Il 71% dei pazienti ha assunto OXY/PAR a dosi fisse mentre i restanti hanno assunto almeno una dose al giorno "al bisogno" (29%; $n = 117$), seguendo le indicazioni sopra specificate.

All'ultima visita, la dose giornaliera media complessiva era di $14,0 \pm 12,2$ mg/die ($\pm$ DS; deviazione standard), la mediana 10 mg e il numero medio di somministrazioni giornaliere era di $2,0 \pm 0,8$ dosi giornaliere. La distribuzione del dosaggio giornaliero per paziente è mostrata nel grafico della Figura 2A. Tre pazienti su 4 assumevano una dose di OXY/PAR uguale o inferiore a 15 mg/die (1° quartile: 5 mg/die; mediana: 10 mg/die; 3° quartile: 15 mg/die; $n = 117$; Figura 2A), molto distante dalla dose massima raccomandata di ossicodone (cioè 80 mg).

Dividendo i pazienti per la durata del trattamento, è stata osservata una piccola tendenza ad aumentare il dosaggio nei pazienti che avevano assunto OXY/PAR per il periodo di tempo più lungo ($R^2 = 0,4273$; $n = 116$; Fig. 2B). Questi risultati sono coerenti con l'analisi di un sottogruppo di pazienti ($n = 33$) il cui dosaggio giornaliero alla prima visita era disponibile ed è stato utilizzato nella seguente analisi: il dosaggio giornaliero medio di questi pazienti alla prima e all'ultima visita (indipendentemente dalla durata del trattamento) è stata di $11,3 \pm 10,2$ mg/die rispetto a $16,3 \pm 16,3$ mg/die ($\pm$ SD; $P < 0,05$ appaiato), suggerendo un possibile aumento del dosaggio giornaliero nelle terapie a lungo termine.

Tollerabilità della terapia di combinazione

Quasi il 70% dei pazienti trattati con OXY/PAR stava ancora assumendo il farmaco all'ultima visita ($n = 117$). Il trattamento è stato interrotto da 37 pazienti (31%), di cui 27 per motivi noti verosimilmente correlati alla terapia OXY/PAR: 7 per inefficacia, 5 per intolleranza, 4 per sensazione di obnubilamento e 4 per disturbi gastrointestinali. Altri sintomi meno frequenti sono elencati nella Tabella II; da notare, i pazienti possono aver segnalato più di un motivo per l'abbandono del trattamento. La durata media del trattamento per coloro che hanno interrotto il trattamento

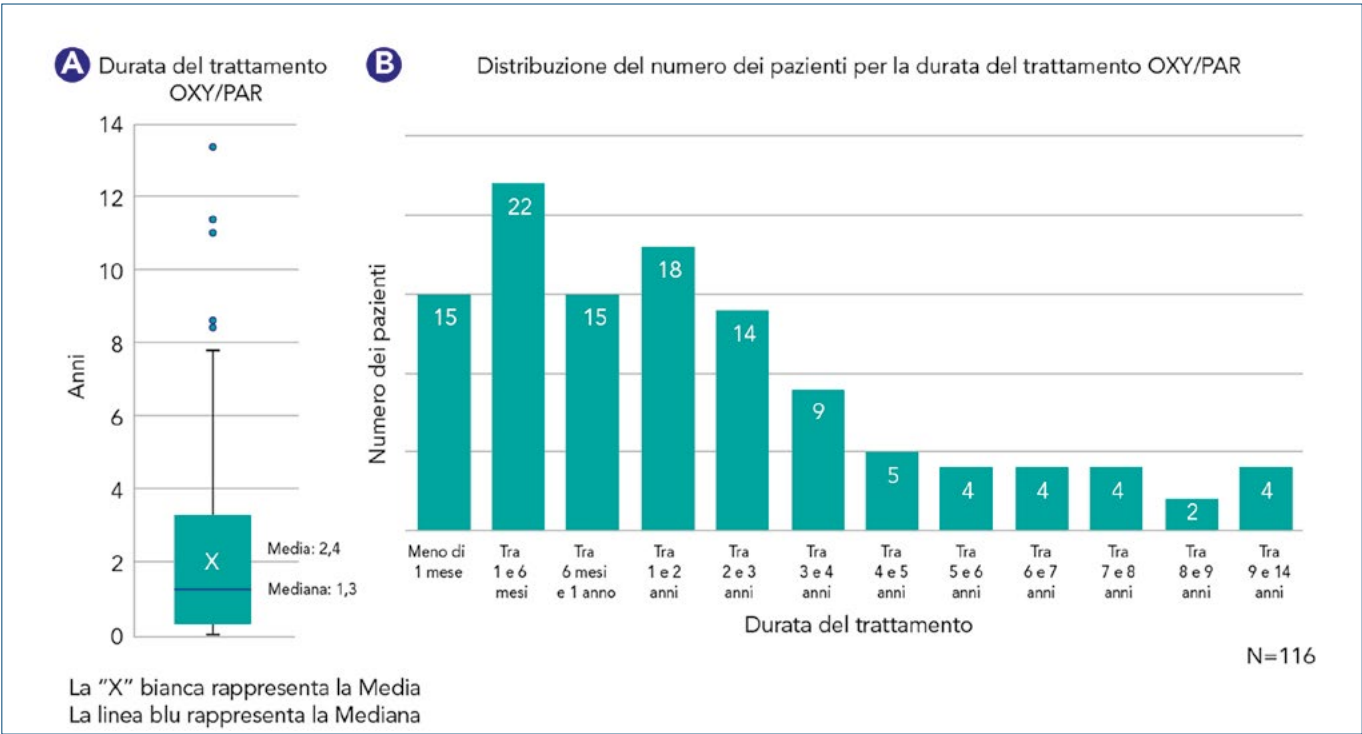


Figura 1. Durata del trattamento OXI/PAR.

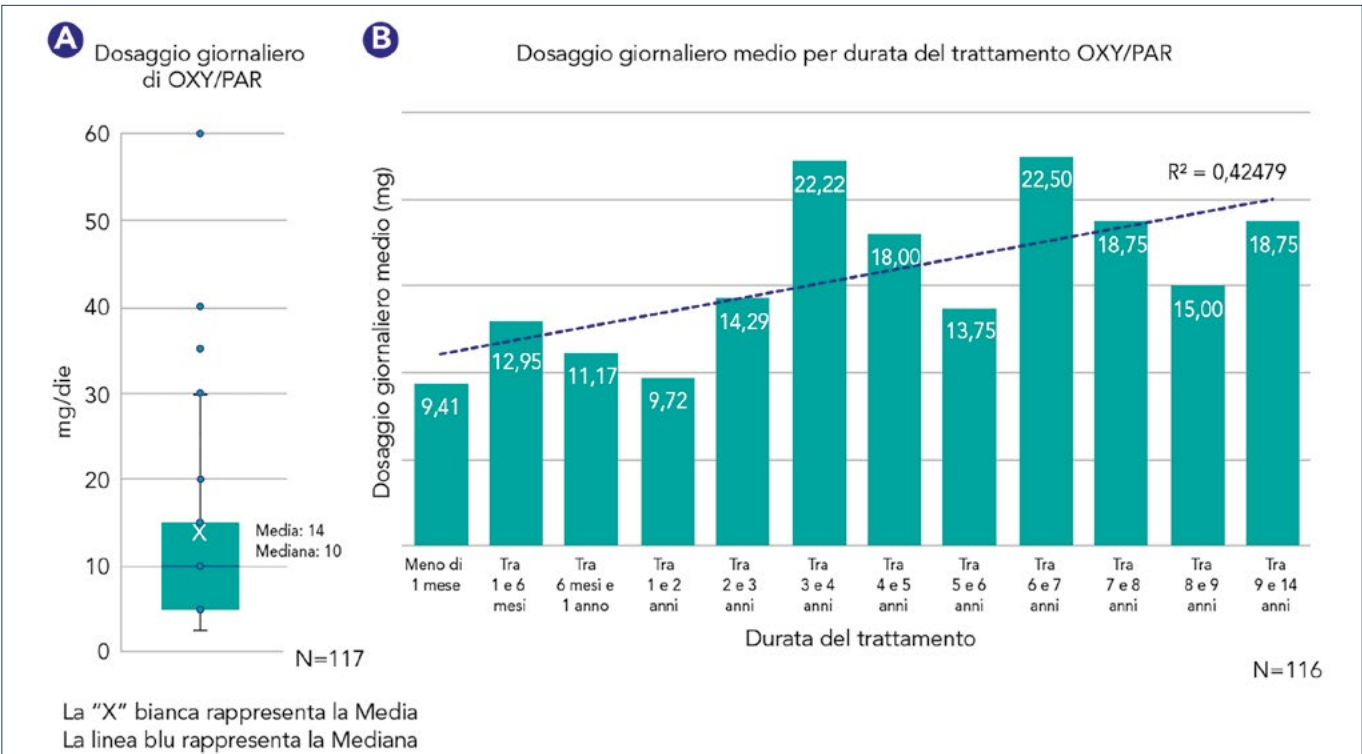


Figura 1. Dosaggio giornaliero di OXI/PAR.

Tabella II. Motivi dell'abbandono del trattamento OXY/PAR.

Motivo dell'abbandono del trattamento OXY/PAR	Numero di pazienti	%
Inefficacia (o dolore incontrollato)	7	18,92
Intolleranza/scarsa tolleranza	5	13,51
Fine della terapia	5	13,51
Sconosciuto	5	13,51
Obnubilazione/offuscamento/confusione	4	10,81
Disturbi gastrici (ad esempio, nausea, vomito)	4	10,81
Disturbi del sonno (insonnia o sonnolenza)	3	8,11
Stipsi	2	5,41
Vertigine	2	5,41
Rischio di dipendenza	1	2,70
Ipotensione	1	2,70
Allucinazioni	1	2,70
Alterazione dell'umore	1	2,70
Allergia, prurito	1	2,70

Numero totale di pazienti che hanno interrotto la terapia: 37. I pazienti possono aver segnalato più di un motivo.

è stata di 8,6 mesi, significativamente inferiore rispetto al resto dei pazienti che aveva con una durata media di 37 mesi (> 3 anni) ($P < 0,0001$). La dose media giornaliera è stata di $12 \pm 9,8$ mg/die nel gruppo che ha interrotto la terapia rispetto a $14,5 \pm 13,3$ mg/die nel gruppo che l'ha mantenuta (n.s.), indicando che il rischio di sviluppare o non sviluppare effetti avversi probabilmente non era correlato al diverso dosaggio.

Discussione e conclusioni

Gli effetti a lungo termine della terapia a base di oppioidi sono poco conosciuti ^{6,20}. Sebbene alcuni pazienti manifestino effetti avversi minori che li inducono a interrompere la terapia, i dati in letteratura suggeriscono che coloro che continuano la terapia con oppioidi percepiscono un significativo sollievo dal dolore di lunga durata ^{7,20}. Le prove fornite dal presente studio supportano questa tesi. La coorte di pazienti qui riportata mostra una durata della terapia OXY/PAR molto lunga, non precedentemente descritta in letteratura. Infatti, fino al 40% dei pazienti di questa coorte aveva ricevuto la terapia OXY/PAR per più di 2 anni, il 15,5% per più di 5 anni e il 3,4% per più di 9 anni. La decisione di continuare/interrompere la terapia

(o di aumentare/diminuire il dosaggio) veniva rivalutata dal medico ad ogni visita di controllo (ogni 4 mesi circa) sulla base dell'efficacia della terapia nel controllo del dolore e della soddisfazione del paziente. Sebbene questo studio retrospettivo non presenti una misurazione quantitativa del benessere dei pazienti, l'eccezionale durata del trattamento con OXY/PAR osservata in questa coorte è coerente con l'ipotesi di un beneficio di lunga durata. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per esplorare questa eventualità. Un fattore cruciale da considerare per il trattamento a lungo termine è il dosaggio degli oppioidi. Per la corretta messa a punto del trattamento con oppioidi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stabilito una "scala analgesica" composta da tre livelli dedicati rispettivamente al trattamento del dolore lieve, moderato e grave ^{22,23}. Sebbene sia considerato un oppioide forte, l'ossicodone è definito come un trattamento del secondo gradino, dopo FANS e paracetamolo da soli, se usato a basse dosi (ad es. ≤ 20 mg al giorno) da solo o in combinazione con paracetamolo, secondo l'Associazione Europea per le Cure Palliative (EAPC) ²⁴. In questo studio, la dose giornaliera media complessiva è stata di $14,0 \pm 12,2$ mg/die con una tendenza leggermente in aumento nel tempo, probabilmente a causa di una crescente necessità di terapia analgesica, pur rimanendo al di sotto della soglia che definisce il secondo gradino del trattamento per più di 3 anni. Il trend che delinea un aumento del dosaggio nel tempo allude ad un aumentato fabbisogno di terapia analgesica che, tuttavia, rimane molto distante dalla dose massima raccomandata di 80 mg/die (dosaggio medio nei pazienti trattati oltre i 9 anni: 18,75 mg/die; Figura 2B). Rimanere a dosaggi di oppioidi relativamente bassi durante il corso di un trattamento di lunga durata può essere considerato un grosso vantaggio di questa terapia, con precedenti nella letteratura riguardante gli oppioidi a noi sconosciuti.

Il vantaggio di mantenersi a dosaggi di oppioidi relativamente bassi nel corso di trattamenti molto prolungati è sicuramente una conseguenza positiva dell'associazione con un altro analgesico (paracetamolo), che consente basse dosi di entrambe le molecole, attraverso differenti meccanismi d'azione, per raggiungere il controllo del dolore. Infatti, la Società Italiana di Farmacologia (SIF) raccomanda di considerare la combinazione di oppioidi con altre molecole che sfruttano meccanismi d'azione diversi al fine di prevenire possibili effetti di overdose derivati dagli oppioidi ²⁵.

Inoltre, alla maggior parte dei pazienti in questa coorte è stata prescritta anche un'altra terapia analgesica concomitante (Tab. I), in accordo con le suddette linee guida SIF. La prescrizione simultanea a OXY/PAR di vari analgesici potrebbe evidenziare l'idoneità di quest'ultimo ad accom-

pagnare un'ampia gamma di terapie analgesiche nella gestione a lungo termine dei pazienti con dolore cronico. In particolare, molti pazienti assumevano gabapentinoidi, un farmaco comunemente usato contro il dolore neuropatico e con un'efficacia analgesica a lunga durata d'azione complementare a quella di un SAO come OXY/PAR, conferendo un beneficio e una copertura a tutto tondo del paziente con dolore cronico.

Tutto questo è compatibile con l'uso a lungo termine e il vantaggio della combinazione OXY/PAR. Il fatto che l'ossicodone sia associato al paracetamolo e non ad un FANS – piuttosto sconsigliato nel trattamento del dolore cronico a causa della gastropatia indotta dai FANS – consente inoltre di identificare OXY/PAR come un possibile candidato nel trattamento del dolore a lungo termine.

In termini di sicurezza, la letteratura evidenzia che una parte dei pazienti in terapia con oppioidi abbandona il trattamento a causa di effetti collaterali minori quali intolleranza, obnubilazione e disturbi gastrici, del rischio di sviluppare dipendenza e, talvolta, della mancanza di efficacia a lungo termine ^{5,6}. Anche nel presente studio, i motivi per l'interruzione della terapia OXY/PAR legati al farmaco sono stati gli effetti collaterali tipici degli oppioidi, sono stati relativamente poco frequenti, sono insorti precocemente e non hanno incluso il rischio di sviluppare dipendenza, con l'eccezione di un solo paziente (Tab. II), che non aveva un precedente rischio di dipendenza. Circa il 23% dei pazienti ha interrotto la terapia OXY/PAR soprattutto a causa del dolore incontrollato, potenzialmente alla base della necessità di passare a uno step terapeutico superiore, come indicato dall'OMS. Vale la pena notare che i pazienti che hanno abbandonato la terapia assumevano OXY/PAR da un periodo di tempo più breve e a un dosaggio comparabile rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia, suggerendo così che il rischio di sviluppare effetti collaterali che portano all'abbandono sia indipendente sia dalla durata che dal dosaggio.

In conclusione, questo studio retrospettivo riporta una considerevole casistica di pazienti in cui la terapia con OXY/PAR è stata mantenuta e riconfermata per molti anni (fino ad un massimo di 13 anni), sempre rimanendo a dosaggi relativamente bassi. Questa osservazione è compatibile con una buona tollerabilità e un beneficio di lunga durata di questa terapia, anche in luce dell'azione sinergica delle due molecole a basse dosi, permettono un adeguato controllo della condizione dolorosa, minimizzando il rischio di effetti avversi da sovradosaggio.

Questo studio retrospettivo descrive i dati di real life di una coorte di pazienti sottoposti a una terapia OXY/PAR di lunga durata, fino a 13 anni, con un dosaggio e un tasso di abbandono relativamente bassi.

Contributo degli autori

Tutti gli autori hanno contribuito in egual misura a tutte le fasi di preparazione del manoscritto. Tutti gli autori sono d'accordo sui risultati e sulle conclusioni dell'articolo. Tutti gli autori hanno effettuato revisioni critiche e approvato la versione finale.

Bibliografia

- 1 Raffaelli W, Tenti M, Corrado A, et al. Chronic pain: what does it mean? A Review on the use of the term chronic pain in clinical practice. *J Pain Res* 2021;14:827-835. <https://doi.org/10.2147/JPR.S303186>
- 2 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- 3 Trescot AM, Helm S, Hansen H, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):S5-S62.
- 4 Panerai AE. Oxycodone/acetaminophen fixed-dose combination in chronic non malignant pain treatment. *Trends Med* 2009;9:27-35.
- 5 Gatti A, Mammucari M, Sabato E, et al. Adherence and long-term effect of oxycodone/paracetamol in chronic noncancer pain: a retrospective study. *Adv Ther* 2011;28:418-426. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0020-6>
- 6 Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006605. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006605.pub2>
- 7 Natoli S, Lazzari M, Carpenedo R, et al. Retrospective evaluation of a fixed-dose combination of oxycodone and acetaminophen to manage moderate pain: the lower the better. *Adv Ther* 2016;33:1025-1032. <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0339-0>
- 8 Molfetta L. Focus on Depalgos. Oxycodone short acting in associazione con paracetamolo. *Journal of Health and Science* 2020;18(4).
- 9 Palangio M, Wideman GL, Keffer M, et al. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of postoperative obstetric or gynecologic pain. *Clin Ther* 2000;22:600-612. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(00\)80047-8](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(00)80047-8)
- 10 Palangio M, Morris E, Doyle RT, et al. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of moderate or severe acute low back pain. *Clin Ther* 2002;24:87-99. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85007-x](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85007-x)
- 11 Gaskell H, Derry S, Moore RA, et al. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002763. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002763.pub2>

- ¹² Gammaitoni AR, Galer BS, Bulloch S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy of oxycodone 10 mg/acetaminophen 325 mg versus controlled-release oxycodone 20 mg in postsurgical pain. *J Clin Pharmacol* 2003;43:296-304. <https://doi.org/10.1177/0091270003251147>
- ¹³ Lovell SJ, Taira T, Rodriguez E, et al. Comparison of valdecoxib and an oxycodone-acetaminophen combination for acute musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2004;11:1278-1282. <https://doi.org/10.1197/j.aem.2004.06.011>
- ¹⁴ Korn S, Vassil TC, Kotey PNA, et al. Comparison of rofecoxib and oxycodone plus acetaminophen in the treatment of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate to severe postoperative pain in the third molar extraction model. *Clin Ther* 2004;26:769-778. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(04\)90076-8](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(04)90076-8)
- ¹⁵ Gammaitoni AR, Galer BS, Lacouture P, et al. Effectiveness and safety of new oxycodone/acetaminophen formulations with reduced acetaminophen for the treatment of low back pain. *Pain Med* 2003;4:21-30. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2003.03002.x>
- ¹⁶ Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-869.
- ¹⁷ Corsinovi L, Martinelli E, Fonte G, et al. Efficacy of oxycodone/acetaminophen and codeine/acetaminophen vs. conventional therapy in elderly women with persistent, moderate to severe osteoarthritis-related pain. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;49:378-382. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.12.003>
- ¹⁸ Raffaelli W, Pari C, Corvetta A, et al. Oxycodone/acetaminophen at low dosage: an alternative pain treatment for patients with rheumatoid arthritis. *J Opioid Manag* 2010;6:40-46. <https://doi.org/10.5055/jom.2010.0003>
- ¹⁹ Gatti A, Sabato AF, Carucci A, et al. Adequacy assessment of oxycodone/paracetamol (acetaminophen) in multimodal chronic pain: a prospective observational study. *Clin Drug Investig* 2009;29 Suppl 1:31-40. <https://doi.org/10.2165/0044011-200929001-00005>
- ²⁰ Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:214-228. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.03.015>
- ²¹ Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162(4):276-286. <https://doi.org/10.7326/M14-2559>
- ²² World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. World Health Organization 1996. Accessed November 18, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37896>
- ²³ Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed November 18, 2022.
- ²⁴ Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- ²⁵ <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1572196.pdf>