

Efficacia della terapia combinata per il dolore da gonartrosi: ossicodone, paracetamolo e radiofrequenza

Efficacy of combined therapy in gonarthrosis pain: oxycodone, paracetamol and radiofrequency

Manuela Baronio, Giulia Comisso, Carlo Emanuele Caresia, Lara Giancesello

Anestesia e Rianimazione in Ortopedia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, CTO, Firenze

Riassunto

Introduzione. La gonartrosi è una patologia degenerativa del ginocchio, tra le principali cause di dolore cronico e disabilità a livello globale. Questo studio ha valutato l'efficacia di una terapia multimodale a base di ossicodone/paracetamolo e neuromodulazione con radiofrequenza raffreddata (CRF) nel trattamento del dolore cronico da gonartrosi.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 21 pazienti (età media $79 \pm 7,4$ anni; 17 donne e 4 uomini) con dolore non responsivo ai trattamenti farmacologici convenzionali. Gli endpoint principali includevano la riduzione del dolore, il miglioramento della qualità del sonno e la funzionalità articolare, valutati rispettivamente tramite la Numerical Rating Scale (NRS), la scala di qualità del sonno e il Knee Society Score (KSS), misurati al T0 (baseline), T1 (30 giorni) e T2 (90 giorni).

Risultati. I risultati mostrano una significativa riduzione del dolore (NRS) già al T1 ($p < 0,0001$), con un ulteriore miglioramento al T2 ($p < 0,0001$). Il punteggio KSS ha evidenziato un incremento significativo nel corso dello studio, indicando un miglioramento della funzionalità articolare ($p < 0,0001$). Anche la qualità del sonno è risultata significativamente migliorata, con una riduzione progressiva dei punteggi a T1 e T2 ($p < 0,0001$).

Discussione e conclusioni. I dati confermano l'efficacia della combinazione terapeutica nel migliorare il controllo del dolore, la qualità del sonno e la funzionalità articolare in pazienti con gonartrosi refrattaria, supportando il suo utilizzo come strategia integrata per il trattamento di questa condizione.

Parole chiave: gonartrosi, neuromodulazione, ossicodone/paracetamolo, controllo del dolore, radiofrequenza raffreddata

Summary

Introduction. Osteoarthritis of the knee (gonarthrosis) is a degenerative joint disease and one of the leading causes of chronic pain and disability worldwide. This study evaluated the efficacy of a multimodal therapy consisting of oxycodone/paracetamol and cooled radiofrequency (CRF) neuromodulation in the treatment of chronic pain associated with gonarthrosis.

Materials and methods. A total of 21 patients (mean age 79 ± 7.4 years; 17 women and 4 men) with pain refractory to conventional pharmacological treatments were enrolled. The primary endpoints included pain reduction, improvement in sleep quality, and joint functionality, assessed using the Numerical Rating Scale (NRS), a sleep quality scale, and the Knee Society Score (KSS), respectively, measured at T0 (baseline), T1 (30 days), and T2 (90 days).

Results. The results showed a significant reduction in pain (NRS) as early as T1 ($p < 0.0001$), with further improvement at T2 ($p < 0.0001$). The KSS score demonstrated a significant increase

Ricevuto: 11 settembre 2025
Accettato: 15 ottobre 2025

Corrispondenza

Manuela Baronio

E-mail: manubaro@aol.it

Conflitto di interessi

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

Come citare questo articolo: Baronio M, Comisso G, Caresia CE, et al. Efficacia della terapia combinata nel dolore da gonartrosi: ossicodone, paracetamolo e radiofrequenza. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2024;50:109-118; 2024;50:109-118; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-1664>

© 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>

throughout the study, indicating an improvement in joint functionality ($p < 0.0001$). Sleep quality also significantly improved, with progressive reductions in sleep quality scores observed at T1 and T2 ($p < 0.0001$).

Discussion and conclusions. The findings confirm the efficacy of the combined therapeutic approach in improving pain management, sleep quality, and joint functionality in patients with refractory gonarthrosis, supporting its use as an integrated strategy for managing this condition.

Key words: gonarthrosis, neuromodulation, oxycodone/paracetamol, pain management, cooled radiofrequency

Introduzione

La gonartrosi, rappresenta una delle principali cause di dolore cronico e disabilità a livello mondiale. La sua prevalenza varia significativamente in base a fattori demografici, genetici e ambientali.

A livello globale, la prevalenza della gonartrosi sintomatica è stimata intorno al 3,8% della popolazione, con una maggiore incidenza nelle donne rispetto agli uomini, con una prevalenza fino al 40% tra i 70 e i 74 anni^{1,2}. Negli uomini di età compresa tra i 60 e i 64 anni è più comunemente riscontrata nel ginocchio destro (23%) rispetto a quello sinistro (16,3%), mentre la sua distribuzione sembra essere più equilibrata nelle donne (ginocchio destro, 24,2%; ginocchio sinistro, 24,7%)^{3,4}. In Europa, la prevalenza della gonartrosi varia tra il 12% e il 30% negli individui di età superiore ai 65 anni, con differenze legate a fattori come l'obesità, la sedentarietà e le comorbidità associate⁵.

Fattori di rischio noti per lo sviluppo della gonartrosi includono l'età avanzata^{6,7}, il sesso femminile^{8,9}, l'obesità^{10,11}, traumi articolari pregressi^{12,13}, le attività lavorative¹⁴ o sportive¹⁵ che comportano stress ripetuti sull'articolazione del ginocchio¹⁶.

L'impatto socioeconomico della gonartrosi è significativo, comportando non solo una riduzione della qualità della vita dei pazienti, ma anche elevati costi sanitari diretti e indiretti. Uno studio di Bitton ha stimato che l'artrosi è una delle principali cause di disabilità tra gli anziani, con costi associati che includono spese mediche, perdita di produttività e necessità di assistenza a lungo termine¹⁷. La gonartrosi rappresenta, quindi, una sfida significativa per i Sistemi Sanitari a livello globale, richiedendo strategie efficaci di prevenzione e gestione per ridurre il *burden* della malattia sulla popolazione.

La gestione farmacologica della gonartrosi è un pilastro fondamentale per il controllo del dolore cronico. In una fase iniziale, il paracetamolo è spesso il farmaco di prima scelta grazie al suo profilo di sicurezza. Sebbene il dosaggio standard sia di 500-1.000 mg fino a quattro volte al giorno (massimo 3 g/die), la sua efficacia nel dolore moderato-severo è limitata¹⁸. I FANS rappresentano una seconda opzione più efficace, soprattutto per i pazienti con infiammazione associata. Tuttavia, il loro uso a lungo termine è limitato dal rischio di effetti collaterali gastrointestinali (e.g. ulcera) e cardiovascolari¹⁹. L'uso di FANS selettivi per la COX-2, come il celecoxib, mitiga tali rischi²⁰.

Per il dolore cronico più severo, invece, gli oppioidi rappresentano una risorsa importante: il tramadolo, un oppioide debole, è spesso usato in combinazione con paracetamolo. Questo approccio combina il meccanismo d'azione degli oppioidi con le proprietà analgesiche del paracetamolo, migliorando l'efficacia^{21,22}.

Quando il dolore cronico risulta particolarmente invalidante e non risponde adeguatamente alle terapie convenzionali, è possibile considerare l'impiego di oppiacei forti a basse dosi già nelle fasi iniziali del trattamento, in alternativa al tramadolo, come suggerito dalle attuali linee guida^{23,24}. Ulteriore beneficio è riconosciuto dall'associazione con il paracetamolo, capace di migliorare l'efficacia analgesica e ridurre i potenziali effetti avversi, grazie all'uso di dosi ridotte di oppiacei^{21,22}. In tale contesto, la combinazione ossicodone/paracetamolo a dosaggi contenuti si configura non solo come una valida opzione per il controllo dei dolori acuti (come quelli post-traumatici, post-operatori o oncologici)²⁵⁻²⁹, ma risulta altrettanto efficace nel gestire forme di dolore cronico moderato o in condizioni cliniche in cui il dolore, pur non raggiungendo livelli estremamente severi, compromette significativamente la qualità della vita del paziente.

L'ossicodone ha trovato crescente impiego clinico per la sua capacità di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da dolore cronico, grazie ad una miglior tollerabilità degli effetti collaterali rispetto ad altri oppioidi utilizzati per la gestione del dolore cronico, come la morfina²⁹. Negli ultimi anni, il suo utilizzo si è esteso anche al trattamento di specifiche forme di dolore neuropatico cronico non oncologico. In particolare, si è dimostrata utile in condizioni come la nevralgia post-erpetica³⁰, il dolore lombare cronico e l'osteoartrosi³¹. In tali contesti, l'ossicodone rappresenta un'opzione terapeutica importante, soprattutto nei casi in cui altre strategie analgesiche si rivelano insufficienti o controindicate.

La combinazione di ossicodone e paracetamolo è frequentemente utilizzata per la gestione del dolore di intensità moderata-severa, grazie all'effetto sinergico tra i due farmaci. Quando combinato con ossicodone, il paracetamolo contribuisce a potenziare l'effetto analgesico, permettendo l'uso di dosaggi inferiori di ossicodone e riducendo quindi il rischio di effetti collaterali associati agli oppioidi, come la nausea³². La sinergia tra i due farmaci migliora l'efficacia nel trattamento di dolori moderati

o severi, come quelli post-operatori, nei traumi muscolo-scheletrici e nelle forme di dolore cronico non oncologico, come l'osteoartrite³³. Studi clinici hanno dimostrato che la combinazione di ossicodone e paracetamolo risulta più efficace rispetto all'uso di ciascun farmaco singolarmente, sia per il controllo del dolore acuto che per il dolore cronico³³⁻³⁵.

Nei casi di dolore cronico non rispondente alla terapia farmacologica convenzionale, una valida alternativa terapeutica è rappresentata dalla neuromodulazione, che impiega principi fisici come la corrente elettrica per generare campi elettrici o variazioni di temperatura che agiscono sulla zona lesa e modulare lo stimolo doloroso.

La radiofrequenza pulsata ad esempio applica brevi impulsi di corrente ad alta frequenza, intervallati da pause, creando un campo elettromagnetico intorno all'elettrodo posizionato vicino a una struttura nervosa, ad esempio i nervi genicolati del ginocchio^{36,37}. Questo campo induce modificazioni dell'attività neuronale attraverso effetti neuromodulatori non termici.

Rispetto alla radiofrequenza continua, che distrugge il tessuto nervoso, la modalità pulsata agisce modulando la trasmissione del segnale doloroso senza provocare danni strutturali^{22,38}, rendendola un'opzione sicura e ben tollerata. I parametri standard utilizzati prevedono una temperatura di 42°C con impulsi con un'ampiezza di 45 V per 20 millisecondi ogni 500 millisecondi per nervo trattato³⁹. Tuttavia, recentemente, nell'ambito della neuromodulazione l'ablazione dei nervi periferici mediante radiofrequenza con sistema di raffreddamento (*cooled radiofrequency*, CRF) si è delineata come un'opzione terapeutica innovativa per il trattamento dell'osteoartrite del ginocchio, poiché sfruttando un sistema di raffreddamento avanzato che consente un'erogazione termica più precisa e controllata⁴⁰, determina la formazione di lesioni localizzate e perfettamente conformi alla distribuzione nervosa dell'articolazione del ginocchio⁴¹. L'effetto di queste lesioni consiste nell'interruzione della trasmissione nocicettiva, con conseguente riduzione del dolore e miglioramento della funzione articolare complessiva⁴⁰. Il raffreddamento continuo dell'elettrodo durante la procedura permette di colpire selettivamente le fibre nervose sensoriali, limitando al minimo il danno termico ai tessuti adiacenti⁴² e, creando una lesione isoterica più ampia, fornisce un sollievo dal dolore più duraturo rispetto alla radiofrequenza pulsata⁴³. Questa tecnica viene utilizzata in combinazione con anestesia locale, poiché nel *lagging time* di circa 1 minuto in cui la sonda produce l'innalzamento della temperatura, prima che si verifichi il beneficio terapeutico, i pazienti potrebbero percepire bruciore e/o dolore.

Sebbene sussista un crescente interesse in letteratura sul trattamento farmacologico e sulle tecniche di neuromodulazione, la combinazione di queste due modalità tera-

peutiche (analgesici e radiofrequenza) non è stata ancora adeguatamente studiata per la gestione del dolore cronico associato alla gonartrosi. Pertanto, questo studio si propone di indagare l'efficacia della terapia combinata di ossicodone e paracetamolo con la neuromodulazione mediante CRF nel trattamento del dolore da gonartrosi in pazienti refrattari ai trattamenti farmacologici convenzionali, con l'obiettivo di migliorare il controllo del dolore, ridurre il carico di oppioidi e promuovere il recupero funzionale nei pazienti con gonartrosi refrattari ai farmaci.

Materiali e metodi

Lo studio prospettico ha coinvolto 21 pazienti affetti da dolore refrattario in ambito ortopedico e già in trattamento farmacologico con oppioidi e FANS. Tutti i trattamenti sono stati convertiti direttamente a ossicodone/paracetamolo prima dell'avvio del protocollo combinato con CRF utilizzando tabelle di conversione e lasciando sempre la *dose rescue*.

I pazienti che prima dell'osservazione assumevano farmaci analgesici al bisogno sono stati successivamente trattati con ossicodone/paracetamolo al bisogno, fino a un massimo di quattro somministrazioni giornaliere (secondo quanto previsto dalla scheda tecnica). Durante il periodo di osservazione, non sono stati somministrati altri analgesici, inclusi i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Per i pazienti già in terapia con formulazioni a rilascio prolungato, è stato implementato un protocollo di *de-escalation* farmacologica. Tale protocollo prevedeva una fase iniziale di mantenimento della terapia in corso per un periodo di 15 giorni, seguita da una riduzione graduale della posologia pari al 50% della dose ogni 15 giorni. Durante questa fase di transizione, è stata prevista la somministrazione di ossicodone/paracetamolo al bisogno, al fine di garantire un adeguato controllo del dolore.

I criteri di inclusione prevedevano l'assenza di interferenze farmacologiche concomitanti e la documentata risposta positiva a test infiltrativi ambulatoriali, mirati a identificare le strutture nervose responsabili della sintomatologia dolorosa. Qualora il paziente avesse riferito beneficio dopo il test infiltrativo con l'anestetico, sarebbe stata identificata la struttura anatomica target della CRF.

Procedura

I pazienti sono stati sottoposti a una singola seduta di CRF in day hospital, eseguita in anestesia locale con blanda sedazione, in modo da mantenere il paziente vigile e collaborante per la localizzazione precisa dell'area dolorosa. Il trattamento ha interessato i principali nervi responsabili della trasmissione nocicettiva a livello articolare:

- nervo genicolato supero-mediale;
- nervo genicolato supero-laterale;
- nervo genicolato infero-mediale;
- nervo sovrapatellare.

La procedura è stata guidata da fluoroscopia o ecografia per il corretto posizionamento degli aghi RF. Dopo test sensitivi e motori preliminari per confermare il target nervoso, si è proceduto con l'applicazione della radiofrequenza raffreddata a 60°C per 150 secondi, allo scopo di ottenere una denervazione parziale e controllata, preservando la motricità articolare (strutture anatomiche sensitive, nell'ottica del *motor sparing*).

È stato utilizzato il sistema COOLIEF®, dotato di generatore, sonda e pompa peristaltica per il raffreddamento continuo. Tale tecnologia consente la creazione di una lesione sferica di ampie dimensioni, simmetrica e non influenzata dall'orientamento della sonda. Pur lavorando a 60°C alla punta, il sistema consente di generare una sfera di trattamento con una temperatura effettiva fino a 80°C nella zona attiva, che è quella effettivamente utilizzata per colpire i nervi bersaglio. Rispetto alla radiofrequenza convenzionale, la CRF permette un aumento volumetrico della lesione fino a cinque volte, riducendo al contempo il rischio di danni ai tessuti adiacenti.

La durata della procedura è stata mediamente di 30 minuti, con variabilità legata a eventuali difficoltà anatomiche (e.g. in pazienti già sottoposti a chirurgia articolare la ricerca delle strutture nervose sensitive può risultare più laboriosa). Al termine, le cannule sono state rimosse e il paziente, dopo alcune ore di osservazione, è stato dimesso.

Valutazione dell'efficacia

L'efficacia del trattamento combinato è stata monitorata in tre *time points*:

- T0 (baseline, inizio del trattamento);
- T1 (1 mese dall'inizio del trattamento);
- T2 (3 mesi dall'inizio del trattamento).

Gli *endpoints* primari dello studio comprendevano il miglioramento delle caratteristiche del dolore, il ripristino della funzionalità motoria articolare, la qualità del sonno e la tollerabilità e l'efficacia del trattamento in termini di riduzione dell'uso di oppioidi.

L'intensità del dolore è stata quantificata utilizzando la *Numerical Rating Scale* (NRS), che consente ai pazienti di assegnare un punteggio al proprio dolore, variabile da 0 (assenza di dolore) a 10 (massimo dolore percepito). Il valore NRS al T0 è quello con dosaggio stabilizzato e standardizzato di oppioide.

Il *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) è stato utilizzato per misurare in modo integrato dolore, rigidità articolare e funzionalità fisica. La scala WOMAC presenta un range complessivo da 0 a 96 punti, suddivisi in tre sottocategorie: dolore (punteggio

0-20), rigidità articolare (punteggio 0-8) e funzione fisica (punteggio 0-68)⁴⁴. Un punteggio più elevato corrisponde a una maggiore gravità della sintomatologia percepita dal paziente.

Il recupero funzionale del ginocchio è stato monitorato utilizzando il *Knee Society Score* (KSS), che ha incluso parametri ortopedici specifici, come la mobilizzazione articolare, per monitorare il recupero funzionale, il dolore, l'allineamento e la stabilità articolare, la capacità di deambulazione riferita dal paziente, la salita delle scale e l'eventuale utilizzo di ausili. Il punteggio di ciascuna sezione varia da 0 a 100 punti, con valori più elevati indicativi di un esito clinico migliore^{45,46}.

La qualità del sonno dei pazienti è stata valutata attraverso un questionario specifico, che prevede un punteggio da 0 a 4, dove 0 corrisponde a "insufficiente", 1 a "scarsa", 2 a "sufficiente", 3 a "buona" e 4 a "molto buona".

È stata effettuata la conversione dei dosaggi dei farmaci in OMEs (*Morphine Equivalent Doses*) per monitorare la tollerabilità ed efficacia della terapia. Non ci sono stati significativi effetti collaterali o eventi avversi legati alla somministrazione del farmaco ossicodone/paracetamolo o alla procedura di CRF.

L'analisi statistica dei risultati è stata condotta utilizzando un *t-test* a due code con il software GraphPad Prism 6.0e.

Risultati

La presente valutazione ha incluso un totale di 21 pazienti, di cui 4 di sesso maschile e 17 di sesso femminile, con un'età media pari a 79 ± 7,4 anni. La diagnosi principale per cui è stato intrapreso il trattamento combinato era rappresentata da gonalgia in protesi articolare (n = 14) o gonalgia non associata a protesi (n = 7).

Le comorbidità riportate risultano particolarmente rilevanti per la gestione clinica dei pazienti. Tra queste, le condizioni maggiormente rappresentate includevano patologie cardiovascolari (n = 10), ipertensione arteriosa (IA) (n = 11), e osteoporosi (n = 5). Altri disturbi rilevati includevano fibromialgia (n = 4), obesità di grado I (indice di massa corporea > 30, n = 3), e ipotiroidismo (n = 2). Sono inoltre stati registrati casi di depressione (n = 2), broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) (n = 2), artrite reumatoide (n = 2), oltre a singoli casi di Parkinson, diabete mellito (DM), coxartrosi inveterata e insufficienza renale cronica (IRC).

Relativamente ai trattamenti farmacologici adottati per la gestione del dolore prima di passare al trattamento combinato CRF e ossicodone/paracetamolo, il tapentadolo era il farmaco più frequentemente somministrato (n = 9), seguito da codeina/paracetamolo (n = 5) e ossicodone/naloxone (n = 3). Tramadolo (n = 2) e FANS (n = 1) sono stati riscontrati in misura minore (Tab. I).

I risultati relativi alla scala NRS, utilizzata per la valutazio-

ne dell'intensità del dolore, hanno evidenziato una riduzione significativa nel corso del trattamento combinato di ossicodone/paracetamolo e neuromodulazione con CRF. Al tempo T0, corrispondente alla valutazione basale prima dell'inizio della terapia, il punteggio medio di NRS ($7,91 \pm 0,20$) era indicativo di un'intensa percezione del dolore nei pazienti arruolati. Dopo 30 giorni dall'inizio della terapia (T1), è stata osservata una significativa riduzione del punteggio medio di NRS rispetto ai valori di T0, ($2,95 \pm 0,26$, $p < 0,0001$). Tale tendenza al miglioramento è proseguita ulteriormente a 90 giorni (T2), dove il punteggio medio ha mostrato una riduzione significativa rispetto sia al valore basale di T0 che al valore rilevato a T1 ($2,33 \pm 0,17$, $p < 0,0001$) (Fig. 1A e Tab. II).

L'analisi dei punteggi WOMAC impiegata per valutare l'intensità del dolore, la presenza di rigidità e il grado di difficoltà nelle attività quotidiane, ha sottolineato un miglioramento significativo durante il periodo di trattamento combinato di ossicodone/paracetamolo e terapia con CRF. Al tempo T0, corrispondente alla valutazione basa-

le, i punteggi WOMAC risultavano elevati ($52,43 \pm 12,85$), a indicare un'importante compromissione della qualità della vita associata alla sintomatologia articolare. Dopo 30 giorni dall'inizio della terapia, è stato registrato un miglioramento significativo dei punteggi rispetto a T0 ($24,67 \pm 8,36$, $p < 0,0001$). Questa tendenza positiva è stata ulteriormente confermata a 90 giorni, con una riduzione significativa dei punteggi WOMAC sia rispetto al valore basale di T0 che a quello rilevato a T1 ($19,33 \pm 8,60$, $p < 0,0001$) (Fig. 1B e Tab. II).

Il punteggio del KSS, utilizzato per valutare la funzionalità del ginocchio, ha mostrato un incremento significativo del corso del periodo di osservazione. Al tempo T0, il punteggio iniziale del KSS riflette una condizione di partenza caratterizzata da una compromissione della funzionalità articolare e dei sintomi associati alla gonartrosi ($19,38 \pm 4,03$). Al T1, si registra un incremento marcato del punteggio rispetto al baseline, con una differenza statisticamente significativa ($44,86 \pm 7,48$, $p < 0,0001$). Questo risultato indica un miglioramento delle condizioni cliniche già nelle prime settimane di trattamento. Al T2, il punteggio KSS risulta ulteriormente aumentato rispetto ai valori rilevati al T1, con un ulteriore significativo miglioramento rispetto alla precedente rilevazione ($38,67 \pm 4,83$, $p < 0,0001$) (Fig. 2A e Tab. II).

I dati relativi alla valutazione della qualità del sonno dimostrano un miglioramento significativo nel corso del periodo di osservazione. Al tempo T0, il punteggio iniziale relativo alla qualità del sonno evidenzia una condizione di partenza caratterizzata da una qualità del sonno compromessa ($1,714 \pm 0,7171$). Al T1, si osserva una riduzione significativa del punteggio rispetto al baseline ($2,476 \pm 0,6796$, $p < 0,0001$), indicando un miglioramento rilevante della qualità del sonno già nelle prime settimane di trattamento. Al T2, il punteggio relativo alla qualità del sonno risulta ulteriormente ridotto rispetto ai valori rilevati al T1, mostrando un miglioramento progressivo rispetto alla rilevazione precedente ($3,048 \pm 0,3842$, $p < 0,0001$) (Fig. 2B e Tab. II).

Tabella I. Caratteristiche demografiche e anamnesi dei pazienti.

Pazienti (n = 21)	
Sesso (M/F)	4/17
Età (media anni \pm SD)	$79 \pm 7,413$
Patologia in cura	Gonalgia in protesi (n = 14) Gonalgia (n = 7)
Comorbidità	IA (n = 11) Patologia cardiovascolare (n = 10) Osteoporosi (n = 5) Fibromialgia (n = 4) BMI > 30 (Obesità di grado I, n = 3) AR (n = 2) BPCO (n = 2) Depressione (n = 2) Ipotiroidismo (n = 2) Asma (n = 1) Coxartrosi inveterata (n = 1) DM (n = 1) IRC (n = 1) Parkinson (n = 1)
Terapie precedenti per il trattamento del dolore	Tapentadolo (n = 9) Codeina/Paracetamolo (n = 5) Ossicodone/naloxone (n = 3) Tramadolo (n = 2) FANS (n = 1)

Abbreviazioni: IA, ipertensione arteriosa; BMI, indice di massa corporea; DM, diabete mellito; AR, artrite reumatoide; IRC, insufficienza renale cronica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Discussione

Nella gestione del dolore cronico, un approccio multimodale basato sull'integrazione di tecniche di neuromodulazione e strategie farmacologiche permette di agire simultaneamente su diverse vie della percezione del sintomo, ottimizzando l'efficacia terapeutica e riducendo gli effetti collaterali della terapia⁴⁷. Tra le opzioni farmacologiche disponibili, la combinazione di ossicodone e paracetamolo si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento del dolore, grazie alla loro comprovata sinergia d'azione ed efficacia terapeutica. Pertanto, abbiamo ritenuto che questa fosse l'opzione farmacologica più appropriata da affiancare alla neuromodulazione nel nostro *setting* orto-

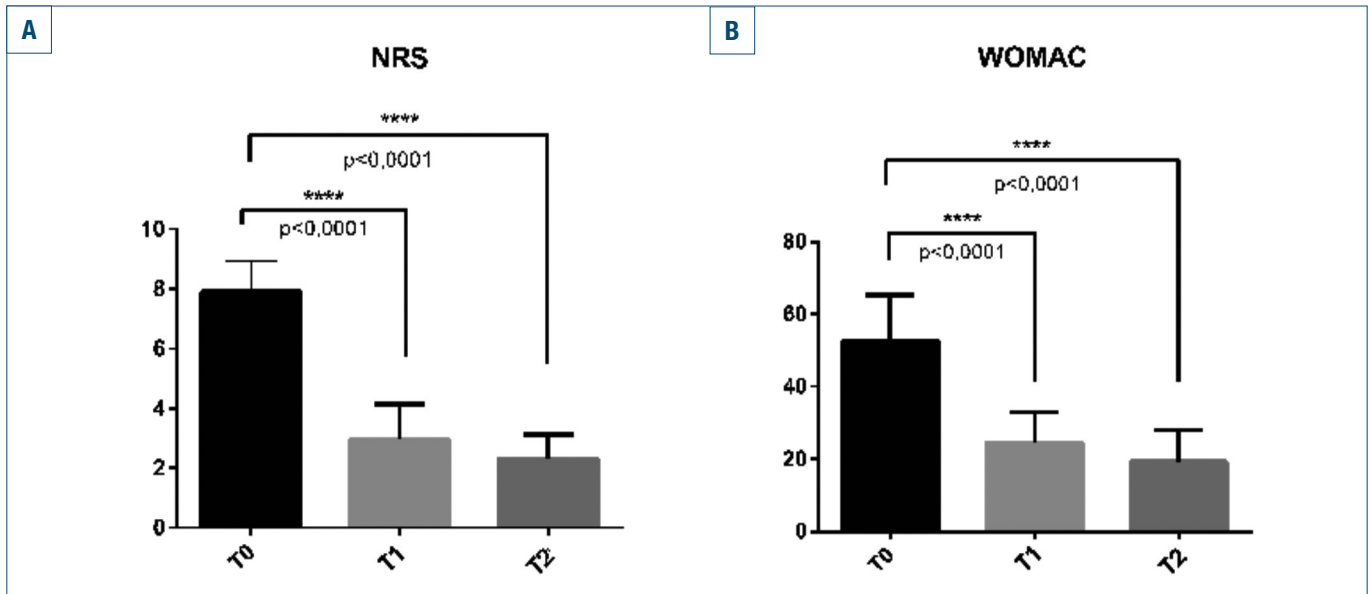


Figura 1. Impatto della terapia combinata su (A) intensità del dolore (NRS) e (B) rigidità articolare e funzionalità fisica (WOMAC) a 30gg (T1) e 90gg (T2) dall'inizio del trattamento.

Tabella II. Effetto della terapia combinata sui parametri considerati nella valutazione.

	T0	T1 (30gg)	T2 (90gg)
NRS	7,917±0,2078	2,952±0,2626	2,333±0,1737
WOMAC	52,43±12,85	24,67±8,363	19,33±8,604
KSS	19,38±4,031	44,86±7,485	38,67±4,830
Qualità del sonno	1,714±0,7171	2,476±0,6796	3,048±0,3842

Abbreviazioni: NRS, Numerical Rating Scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; KSS, Knee Society Score.

pedico.

Numerosi studi sono stati disegnati al fine di verificare l'efficacia sinergica della combinazione di approcci farmacologici e interventistici in pazienti affetti da nevralgia erpetica, emicrania cronica, neuropatia diabetica periferica dolorosa, nevralgia post-mastectomia, con miglioramenti in termini di sintomatologia e qualità di vita e in assenza di eventi avversi⁴⁸⁻⁵¹.

I risultati di questo studio confermano l'efficacia della terapia combinata di ossicodone/paracetamolo e neuromodulazione con CRF nel trattamento del dolore cronico da gonartrosi refrattaria ai trattamenti farmacologici, evidenziando miglioramenti significativi sia sul controllo del dolore che su parametri funzionali e di qualità della vita.

Dati in letteratura hanno documentato l'efficacia della CRF nella riduzione del dolore. In particolare, lo studio condotto da Davis et al. ha evidenziato come, a sei mesi dal trattamento, il 74% dei pazienti sottoposti a CRF ha riportato

una riduzione del dolore pari o superiore al 50% rispetto al valore basale, mentre nel gruppo di controllo, tale riduzione è stata osservata solo nel 16% dei soggetti⁵². Ulteriori ricerche confermano il successo terapeutico della CRF, dimostrando una riduzione $\geq 50\%$ del dolore al ginocchio, valutata a sei mesi di follow-up⁵³⁻⁵⁵. In linea con queste evidenze, i presenti risultati mostrano una riduzione significativa dell'indice NRS, già evidente dopo 30 giorni di trattamento (T1) e ulteriormente consolidata a 90 giorni (T2), con un miglioramento statisticamente significativo e progressivo nel tempo. Questo dato è ulteriormente rafforzato dai risultati ottenuti in termini di miglioramento del punteggio WOMAC, che ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dei sintomi e un miglioramento della funzionalità articolare già a 30 giorni dall'inizio del trattamento, con ulteriori progressi a 90 giorni. Questi dati indicano come la neuromodulazione sui nervi genicolari associata alla terapia combinata di ossicodone/

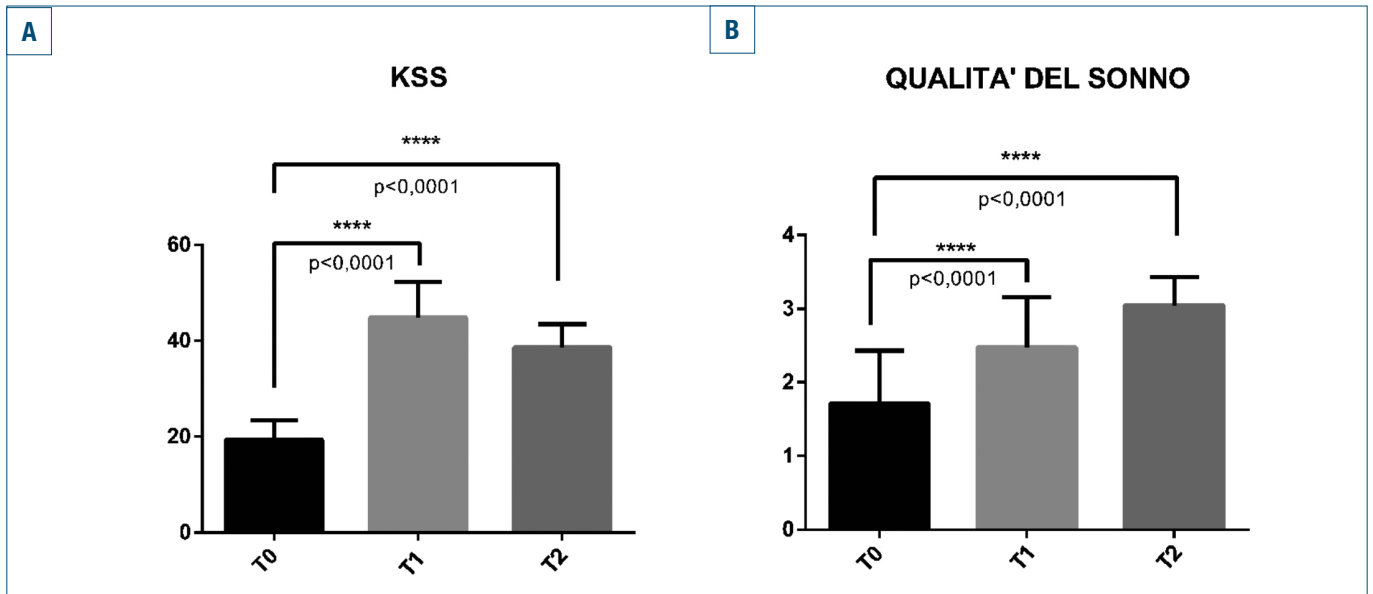


Figura 2. Impatto della terapia combinata su (A) funzionalità del ginocchio (KSS) e (B) qualità del sonno a 30gg (T1) e 90gg (T2) dall'inizio del trattamento.

paracetamolo possa rappresentare una valida opzione terapeutica per pazienti con gonartrosi refrattaria ai trattamenti convenzionali. Ciò appare particolarmente rilevante se collocato nel contesto della letteratura esistente, che ad oggi ha principalmente valutato l'efficacia di questi due approcci (terapia farmacologica e CRF) in maniera separata^{41,56-61}, senza considerare il potenziale sinergico di una loro combinazione, che potrebbe rappresentare un valore aggiunto nel trattamento del dolore cronico refrattario. La ricerca presentata aggiunge dunque un elemento di novità: l'associazione tra CRF e trattamento farmacologico combinato con ossicodone/paracetamolo, configurando una strategia multimodale che non era stata precedentemente esplorata in modo sistematico per questa classe di pazienti.

Un elemento distintivo della terapia combinata risiede nella riduzione del carico oppiaceo grazie all'applicazione della neuromodulazione, che non solo potenzia l'effetto analgesico, ma riduce gli effetti collaterali legati agli oppioidi, come la costipazione e il rischio di dipendenza^{62,63}. Questo aspetto è particolarmente importante nella gestione a lungo termine di pazienti anziani, spesso affetti da comorbidità che limitano la tolleranza ai trattamenti farmacologici⁶⁴.

I miglioramenti osservati nei punteggi del KSS supportano l'ipotesi che la combinazione terapeutica non solo riduca il dolore, ma contribuisca anche al recupero funzionale. Questo risultato è particolarmente rilevante nel contesto della gonartrosi, in cui la compromissione della funzionalità articolare costituisce un fattore determinante della disabi-

lità. La progressione dei miglioramenti del KSS da T0 a T2 ($p < 0,0001$) conferma l'efficacia nel tempo della strategia terapeutica proposta.

È noto che il dolore cronico influenzi negativamente il sonno, con un impatto a cascata su vari aspetti della qualità di vita⁶⁵⁻⁶⁷. Lo studio evidenzia un miglioramento della qualità del sonno con una significativa riduzione dei punteggi a T1 e T2 rispetto al baseline. Questo dimostra come il trattamento combinato migliori il sonno dei pazienti, probabilmente grazie al controllo del dolore e alla conseguente riduzione della sofferenza notturna. Questo aspetto è clinicamente rilevante poiché una migliore qualità del sonno è strettamente correlata al benessere generale e alla capacità di affrontare la patologia^{68,69}.

I dati raccolti evidenziano anche la tollerabilità della terapia combinata, come dimostrato dall'assenza di segnalazioni riguardanti effetti collaterali legati alla terapia. Questo risultato è particolarmente significativo considerando la fragilità della popolazione coinvolta, caratterizzata da età avanzata e numerose comorbidità.

La ricerca presentata si distingue, dunque, configurandosi come uno dei primi lavori a indagare l'efficacia e la sicurezza di un approccio terapeutico combinato basato sull'associazione di ossicodone/paracetamolo e CRF nella gestione della gonartrosi refrattaria. Sebbene la letteratura sia già ricca di evidenze relative all'efficacia delle singole componenti - sia in termini di analgesici sia di neuromodulazione mediante CRF - ad oggi non risultano disponibili studi che abbiano valutato in modo sistematico la possibile sinergia tra questi due inter-

venti in una popolazione di pazienti con dolore refrattario e caratterizzati da un elevato carico di comorbidità. Questa osservazione è in linea con la teoria dell'approccio terapeutico multimodale, che combina strategie farmacologiche e non farmacologiche, e potrebbe costituire un valido modello di gestione per pazienti complessi affetti da dolore cronico severo e scarsamente responsivi ai trattamenti convenzionali. Tuttavia, è importante sottolineare alcune limitazioni dello studio. La coorte di pazienti è relativamente ridotta e il disegno prospettico non include un gruppo di controllo randomizzato, limitando la possibilità di generalizzare i risultati e di attribuire un effetto causale diretto alla combinazione terapeutica. Inoltre, l'osservazione si limita a un periodo di 90 giorni; pertanto, non è possibile trarre conclusioni sull'efficacia a lungo termine della terapia combinata né sul rischio di recidiva del dolore una volta terminato il trattamento.

Conclusioni

I dati forniscono evidenze preliminari sull'efficacia e la tollerabilità della combinazione di ossicodone/paracetamolo e neuromodulazione con CRF per la gestione della gonartrosi refrattaria al trattamento farmacologico. Tale approccio terapeutico potrebbe rappresentare una valida opzione per migliorare il controllo del dolore, la funzionalità articolare e la qualità di vita nei pazienti affetti da questa patologia complessa. Questi risultati, se confermati da studi più ampi e strutturati, potrebbero contribuire a delineare nuove strategie di gestione integrata per il trattamento del dolore cronico associato alla gonartrosi, con benefici clinici e sociali rilevanti.

Riconoscimenti

Realizzato con il supporto incondizionato di L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A. L'autore ringrazia MediAbout s.r.l., Milano, per il supporto di Medical Writing.

Contributo degli autori

Raccolta, analisi e interpretazione dei dati: autore; redazione prima bozza dell'articolo: MediAbout; revisione critica, validazione e approvazione della versione dell'articolo da pubblicare: autore.

Disponibilità dei dati e dei materiali

I dati saranno disponibili su ragionevole richiesta.

Bibliografia

- 1 van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, et al. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989 Apr;48(4):271–80. <https://doi.org/10.1136/ard.48.4.271>.
- 2 Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323–30. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>.
- 3 D'Ambrosia RD. Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics.* 2005 Feb;28(2 Suppl):s201–205. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-20050202-04>.
- 4 Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol.* 2006 Dec;33(12):2507–13. PMID: 17143985.
- 5 Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Nov;19(11):1270–85. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>.
- 6 Järnholm B, Lewold S, Malchau H, et al. Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(6):537–42. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-4263-x>.
- 7 Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):728–33. <https://doi.org/10.1002/art.1780400420>.
- 8 Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 1999 Jan;42(1):17–24. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199901\)42:1<17::AID-ANR2>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199901)42:1<17::AID-ANR2>3.0.CO;2-E).
- 9 Manninen P, Riihimäki H, Heliövaara M, et al. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996 Jun;20(6):595–7. PMID: 8782738.
- 10 Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Oct 2;9:132. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-132>.
- 11 Jinks C, Jordan K, Croft P. Disabling knee pain--another consequence of obesity: results from a prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2006 Oct 19;6:258. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-258>.
- 12 Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, et al. Joint Injury in Young Adults and Risk for Subsequent Knee and Hip Osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 5;133(5):321–8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-5-200009050-00007>.
- 13 Wilder FV, Hall BJ, Barrett JP, et al. History of acute knee injury and osteoarthritis of the knee: a prospective epidemiological assessment. The Clearwater Osteoarthritis Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002 Aug;10(8):611–6. <https://doi.org/10.1053/joca.2002.0795>.
- 14 Seavey WG, Kurata JH, Cohen RD. Risk factors for incident self-reported arthritis in a 20 year followup of the Alameda County Study Cohort. *J Rheumatol.* 2003 Oct;30(10):2103–11. PMID: 14528502.
- 15 Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis & Rheumatism.* 1995;38(4):539–46. <https://doi.org/10.1002/art.1780380413>.
- 16 Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, et al. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr;23(4):507–15. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>.
- 17 Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2009 Sep;15(8 Suppl):S230-235. PMID: 19817509.
- 18 Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1225>.
- 19 Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Apr;31(4):458–66. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005>.
- 20 Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 22;5(5):CD009865. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2>.
- 21 Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022 Nov 4;71(3):1–95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>.
- 22 Park KS, Choi JJ, Kim WU, et al. The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet®) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clin Rheumatol*. 2012 Feb;31(2):317–23. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1818-y>.
- 23 smaggio. SICP. 2012 [cited 2025 Apr 16]. Raccomandazioni EAPC sull'uso degli analgesici oppiacei nel trattamento del dolore da cancro. Available from: <https://www.sicp.it/aggiornamento/linee-guida-bp-procedures/2012/02/raccomandazioni-eapc-sulluso-degli-analgesici-oppiacei-nel-trattamento-del-dolore-da-cancro/>
- 24 Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *The Lancet Oncology*. 2017 Sep 1;18(9):e543–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30582-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30582-X).
- 25 Kibaly C, Alderete JA, Liu SH, et al. Oxycodone in the Opioid Epidemic: High “Liking”, “Wanting”, and Abuse Liability. *Cell Mol Neurobiol*. 2021 Jul;41(5):899–926. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-01013-y>.
- 26 Zech DFJ, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995 Oct;63(1):65–76. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00017-M](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00017-M).
- 27 King SJ, Reid C, Forbes K, et al. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med*. 2011 Jul 1;25(5):454–70. <https://doi.org/10.1177/0269216311401948>.
- 28 Bercovitch M, Adunsky A. High dose controlled-release oxycodone in hospice care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20(4):33–9. PMID: 17182504.
- 29 Moradi M, Esmaeili S, Shoar S, et al. Use of Oxycodone in Pain Management. *Anesth Pain Med*. 2012;1(4):262–4. <https://doi.org/10.5812/aapm.4529>.
- 30 Gavin PD, Tremper L, Smith A, et al. Transdermal Oxycodone Patch For The Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Pain Management*. 2017 Jul 1;7(4):255–67. <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0067>.
- 31 Jr RT, Raffa RB, Jr JVP. Controlled release formulation of oxycodone in patients with moderate to severe chronic osteoarthritis: a critical review of the literature. *JPR*. 2012 Apr 23;5:77–87. <https://doi.org/10.2147/JPR.S21965>. Epub 2012 Apr 23.
- 32 Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 2:3–14. <https://doi.org/10.2165/1158414-S0-000000000-00000>.
- 33 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 [Internet]*. 2023 Jun 29 [cited 2025 Apr 8]; Available from: <https://www.giot.it/article/view/301>
- 34 Zare MA, Ghalyaie AH, Fathi M, et al. Oral oxycodone plus intravenous acetaminophen versus intravenous morphine sulfate in acute bone fracture pain control: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014 Oct;24(7):1305–9. <https://doi.org/10.1007/s00590-013-1392-x>.
- 35 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. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;43(3):296–304. <https://doi.org/10.1177/0091270003251147>.
- 36 Santana-Pineda MM, Vanlinthout LE, Santana-Ramírez S, et al. A Randomized Controlled Trial to Compare Analgesia and Functional Improvement After Continuous Neuroablative and Pulsed Neuro-modulative Radiofrequency Treatment of the Genicular Nerves in Patients with Knee Osteoarthritis up to One Year After the Intervention. *Pain Med*. 2021 Mar 18;22(3):637–52. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa309>.
- 37 Erdem Y, Sir E. The Efficacy of Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency of Genicular Nerves in the Treatment of Chronic Knee Pain Due to Severe Degenerative Disease or Previous Total Knee Arthroplasty. *Med Sci Monit*. 2019 Mar 12;25:1857–63. <https://doi.org/10.12659/MSM.915359>.
- 38 Contreras Lopez WO, Navarro PA, Vargas MD, et al. Pulsed Radiofrequency Versus Continuous Radiofrequency for Facet Joint Low Back Pain: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2019 Feb;122:390–6. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.191>.
- 39 Soetjahjo B, Adriansyah D, Yudistira MB, et al. The Analgesic Effectiveness of Genicular Nerve-targeted Cooled and Pulsed Radiofrequency Ablation for Osteoarthritis Knee Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician*. 2024 Sep;27(7):357–73. PMID: 39353105.
- 40 Tran A, Reiter DA, Cruz AR, et al. Genicular Nerve Ablation Review Using Cooled-Radiofrequency Nerve Ablation. *Semin Intervent Radiol*. 2022 Apr;39(2):130–7. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1745797>.
- 41 Gupta A, Huettnner DP, Dukewich M. Comparative Effectiveness Review of Cooled Versus Pulsed Radiofrequency Ablation for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2017 Mar;20(3):155–71. PMID: 28339430.
- 42 Kapural L, Deering JP. A technological overview of cooled radiofrequency ablation and its effectiveness in the management of chronic knee pain. *Pain Manag*. 2020 May;10(3):133–40. <https://doi.org/10.2217/pmt-2019-0066>.
- 43 Jm H, Bm W, Ci H, Sm M, V O, Rt T. Beyond Revision Surgery: Work-Up and Interventional Treatments for the Painful Total Knee Arthroplasty. *Pain practice : the official journal of World Institute of*

- Pain [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 Jun 5];20(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515912/>
- 44 Chunduri A, Aggarwal AK. Multimodal Pain Management in Orthopedic Surgery. *J Clin Med*. 2022 Oct 28;11(21):6386. <https://doi.org/10.3390/jcm11216386>.
 - 45 Fam BN, El-Sayed GGED, Reyad RM, et al. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency and steroid injection for intercostobrachial neuralgia in postmastectomy pain syndrome - A clinical trial. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(2):227–34. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_576_17.
 - 46 Chen J, Lan L, Wang W, et al. Efficacy and safety of pulsed radiofrequency combined with pregabalin for herpetic neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jun 9;102(23):e33932. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033932>.
 - 47 Tanyel Saraçoğlu T, Bilir A, Güleç MS. Effectiveness of combining greater occipital nerve block and pulsed radiofrequency treatment in patients with chronic migraine: a double-blind, randomized controlled trial. *Head Face Med*. 2024 Sep 11;20(1):48. <https://doi.org/10.1186/s13005-024-00449-7>.
 - 48 Ding Y, Yao P, Li H, et al. Evaluation of combined radiofrequency and chemical blockade of multi-segmental lumbar sympathetic ganglia in painful diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res*. 2018 Jul 26;11:1375–82. <https://doi.org/10.2147/JPR.S175514>.
 - 49 Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833–40. PMID: 3068365.
 - 50 Giesinger JM, Hamilton DF, Jost B, et al. WOMAC, EQ-5D and Knee Society Score Thresholds for Treatment Success After Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2015 Dec 1;30(12):2154–8. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.06.012>.
 - 51 Lingard EA, Katz JN, Wright RJ, et al. Validity and responsiveness of the Knee Society Clinical Rating System in comparison with the SF-36 and WOMAC. *J Bone Joint Surg Am*. 2001 Dec;83(12):1856–64. <https://doi.org/10.2106/00004623-200112000-00014>.
 - 52 Davis T, Loudermilk E, DePalma M, et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the Safety and Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis. *Reg Anesth Pain Med*. 2018 Jan;43(1):84–91. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000690>.
 - 53 House LM, Korn MA, Garg A, et al. Severity of Knee Osteoarthritis and Pain Relief After Cooled Radiofrequency Ablation of the Genicular Nerves. *Pain Med*. 2019 Dec 1;20(12):2601–3. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz095>.
 - 54 McCormick ZL, Korn M, Reddy R, et al. Cooled Radiofrequency Ablation of the Genicular Nerves for Chronic Pain due to Knee Osteoarthritis: Six-Month Outcomes. *Pain Med*. 2017 Sep 1;18(9):1631–41. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx069>.
 - 55 Kwon HJ, Kim CS, Kim DH, et al. Effectiveness of the Cooled Radiofrequency Ablation of Genicular Nerves in Patients with Chronic Knee Pain Due to Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 May 24;60(6):857. <https://doi.org/10.3390/medicina60060857>.
 - 56 Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):872–82. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0899>.
 - 57 Li Y, An M, Ding Y, et al. Oxycodone-acetaminophen versus celecoxib for postoperative pain in knee osteoarthritis patients after total knee arthroplasty: a randomized, controlled study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Nov;143(11):6753–62. <https://doi.org/10.1007/s00402-023-04943-6>.
 - 58 Marshall DA, Strauss ME, Pericak D, et al. Economic evaluation of controlled-release oxycodone vs oxycodone-acetaminophen for osteoarthritis pain of the hip or knee. *Am J Manag Care*. 2006 Apr;12(4):205–14. PMID: 16610922.
 - 59 Strony JT, Mengers S, Sivasundaram L, et al. An Opioid-Sparing Pain Protocol of Intravenous and Oral Ketorolac Reduces Opioid Consumption and Pain Levels After Arthroscopic Meniscus Surgery: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy*. 2025 Jun;41(6):1989-2001.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2024.08.035>.
 - 60 Karm MH, Kwon HJ, Kim CS, et al. Cooled radiofrequency ablation of genicular nerves for knee osteoarthritis. *Korean J Pain*. 2024 Jan 1;37(1):13–25. <https://doi.org/10.3344/kjp.23344>.
 - 61 Vallejo R, Benyamin R, Orduña-Valls J, et al. A randomized controlled study of the long-term efficacy of cooled and monopolar radiofrequency ablation for the treatment of chronic pain related to knee osteoarthritis. *Interv Pain Med*. 2023 Jun;2(2):100249. <https://doi.org/10.1016/j.inpm.2023.100249>.
 - 62 Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-120. PMID: 18443635.
 - 63 Liu JJ, Brenner DM. Opioid-Related Constipation. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022 Mar;51(1):107–21. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.10.007>.
 - 64 Scherer M, Hansen H, Gensichen J, et al. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study. *BMC Fam Pract*. 2016 Jun 6;17:68. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0468-1>.
 - 65 Fertelli TK, Tuncay FO. Fatigue in individuals with knee osteoarthritis: Its relationship with sleep quality, pain and depression. *Pak J Med Sci*. 2019;35(4):1040–4. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.383>.
 - 66 Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther*. 2018 May 1;98(5):325–35. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzy020>. PMID: 29425327.
 - 67 Sasaki E, Tsuda E, Yamamoto Y, et al. Nocturnal knee pain increases with the severity of knee osteoarthritis, disturbing patient sleep quality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jul;66(7):1027–32. <https://doi.org/10.1002/acr.22258>.
 - 68 Mukartihal RK, Angadi DS, Mangukiya HJ, et al. Temporal changes in sleep quality and knee function following primary total knee arthroplasty: a prospective study. *Int Orthop*. 2022 Feb;46(2):223–30. <https://doi.org/10.1007/s00264-021-05192-1>.
 - 69 Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM, et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Oct 27;20(1):493. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2895-3>.