



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Il decorso del LBP: revisione sistematica ed analisi delle traiettorie proposte in letteratura

Candidato:

Dott. Leonardo Taiti, FT

Relatore:

Dott.ssa Valentina Lazzari, FT, OMT

Indice

1 - Abstract	3
2 - Background	4
3 - Metodi	6
3.1 - Criteri di Inclusione di eleggibilità	6
3.2 - Sorgenti di informazione e strategia di ricerca	6
3.3 - Gestione e processo di selezione e raccolta dati	7
3.4 - Data items	7
3.5 - Outcomes	7
3.6 - Rischio di bias	7
4 - Risultati	9
4.1 - Caratteristiche generali e follow Up	10
4.2 - Raccolta dati	11
4.3 - Analisi statistica	11
4.4 - Outcomes	11
4.5 - Fattori associati	12
4.6 - Traiettorie	13
5 - Discussione	15
5.1 - Analisi critica delle traiettorie	15

5.2 - <i>Fattori associati</i>	18
5.3 - <i>Implicazioni cliniche</i>	19
5.4 - <i>Punti di forza e debolezze</i>	20
6 - <i>Conclusioni</i>	21
7 - <i>Bibliografia</i>	22
8 – <i>Allegati</i>	27

1 - Abstract

Background: Il Low Back Pain aspecifico è un problema molto diffuso che tende alla cronicizzazione. L'attuale sistema di classificazione possiede unicamente un significato temporale e non permette un'ottimale gestione clinica della patologia. Per la prima volta, in uno studio di Dunn et al del 2006 sono state individuate specifiche traiettorie dell'andamento del LBP, ed è stato osservato come determinate caratteristiche cliniche del paziente potrebbero fungere da fattore prognostico.

Obiettivi: Analizzare le varie traiettorie proposte in letteratura e le relative caratteristiche predittive, verificandone la validità e l'utilità clinica.

Design: Revisione Sistemática

Origine Dati: Database MED-LINE tramite motore di ricerca PubMed.

Criteri di eleggibilità: Studi osservazionali di tipo longitudinale e in lingua inglese, che trattassero:

- Di LBP aspecifico
- Delle traiettorie del LBP intese come suddivisione in pattern dell'andamento del LBP grazie a specifiche tecniche di clusterizzazione
- Di fattori associati alle varie traiettorie

Estrazione e analisi dei dati: Dagli studi inclusi sono state estratte informazioni relative a nazionalità e anno di pubblicazione, obiettivo dello studio, setting, età media coorte, periodo di follow up, dimensione popolazione alla baseline e al follow-up, caratteristiche dei pazienti alla baseline e metodo utilizzato per ottenerle, tecnica di clustering, misura primaria di outcome, traiettorie rilevate e relativi fattori associati alla peggior traiettoria e statisticamente significativi. La qualità metodologica è stata valutata utilizzando la scala QUIPS.

Risultati: Nella maggior parte degli articoli la divisione in traiettorie è stata effettuata in 4 cluster (7, 77,8%), e a seguire 5 cluster (2, 22,2%). Le traiettorie più rappresentate sono:

- Dolore severo persistente
- Dolore fluttuante
- Dolore in fase di recupero
- Dolore lieve persistente
- Dolore moderato

In seguito sono state estratte e raggruppate per categoria le caratteristiche associate alle traiettorie a peggior andamento. Le categorie più rappresentate sono le seguenti:

- Fattori relativi al dolore, associazioni presenti in 8 studi (88,9%).
- Qualità della vita, associazioni presenti in 5 studi (55,6%).
- Fattori psicologici e yellow flags, associazioni presenti in 5 studi (55,6%).

Discussione: Sono stati raccolti dati a riguardo delle traiettorie del LBP in 9 articoli differenti. Dall'analisi svolta su di essi è stato possibile riscontrare pattern comuni, ma anche una certa eterogeneità nella metodologia tra i vari articoli che si rispecchia in particolare nella proporzione in cui le varie traiettorie sono riportate.

Limitazioni: Utilizzo di un singolo revisore per selezione studi, estrazione dati e valutazione qualità; Scarsa coerenza metodologica tra i vari studi in esame.

Conclusioni: L'utilizzo delle traiettorie a livello clinico potrebbe aumentare il dialogo con il paziente ed aiutare potenzialmente nello sviluppo di nuovi protocolli e strategie di trattamento più specifici per i vari tipi di LBP. Auspichiamo che la loro utilità in tal senso possa essere provata da futuri trial clinici.

2 - Background

Il low back pain (LBP) è diventato, col passare degli anni, un importante problema di salute nel mondo: secondo alcuni studi, circa l'84% della popolazione tende a sviluppare almeno una volta nella propria vita un episodio di LBP. Risulta anche essere tra le prime cause di disabilità a livello di altri disturbi quali depressione, anemia e BPCO (bronco-pneumopatia cronica ostruttiva) [1][2][3].

Nonostante nella maggior parte dei casi il decorso naturale del LBP sembri tendere a spontanea risoluzione entro tempi ragionevoli, una parte di questi evolve inesorabilmente verso cronicizzazione: circa un terzo dei pazienti risulta non essere completamente guarito ad 1 anno dall'insorgenza [4] e, prendendo un campione di pazienti con LBP presente da almeno 3 mesi, tale percentuale sembra aumentare a quasi due terzi [5]. Questo non può che avere un grande impatto economico e a livello del servizio sanitario [6][7], tanto che i costi di gestione sembrano essere comparabili con quelli di altre malattie croniche come diabete e patologie cardiache [23]. Costi indiretti come perdita di produttività e assenza da lavoro sembrano essere tra le cause principali di questo fardello economico, tuttavia sono state registrate anche sostanziali spese dirette associate all'uso di risorse per l'assistenza sanitaria, come l'accesso a fisioterapista e medico di base, l'utilizzo di strumenti diagnostici e di farmaci. Infatti il LBP è il secondo disturbo classificato negli USA come causa di richiesta di visita dal medico di base [24].

Inoltre tale condizione ha un notevole impatto sulla qualità della vita del paziente. Questa viene misurata come dominio fisico, psicologico e sociale della salute, ed è influenzata da esperienze, credenze, aspettative e percezione. Pazienti affetti da LBP cronico riportano severe limitazioni delle attività (con effetti negativi ad esempio su lavori domestici, attività ricreative, pianificazione di eventi futuri), nelle relazioni (sensazione di isolamento, difficoltà nella coabitazione e nelle attività sessuali) e nel lavoro (assenza per malattia, necessità di modificare la propria routine lavorativa, preoccupazioni finanziarie) [25].

Nella maggior parte dei casi il LBP è categorizzato come aspecifico, e solo in una minoranza è possibile individuare una specifica causa pato-anatomica. Questo lo rende

un disturbo di difficile gestione, in quanto una semplice diagnosi medica non permette di prendere specifiche decisioni cliniche. Anche l'attuale sistema di classificazione utilizzato per categorizzare il LBP non può essere d'aiuto in tal senso; infatti la suddivisione in acuto, sub-acuto e cronico, che utilizza come unità di misura esclusivamente la durata dell'episodio, sembra essere un modello ormai superato. In primis non possiede un valore prognostico e non permette di definire protocolli di trattamento. In secondo luogo, la durata del dolore non è l'unico fattore importante per la stratificazione di un disturbo, e presa singolarmente può portare ad errori di valutazione: ad esempio un dolore definito come cronico non è necessariamente più o meno significativo a livello clinico di uno di minor durata. Infine tale suddivisione può essere difficile da applicare in caso di dolore ricorrente [21].

Nel 2006, un pionieristico studio pubblicato da Dunn et al [12] è stato in grado per la prima volta di individuare alcuni pattern comuni di LBP, chiamati traiettorie, rappresentanti i diversi andamenti del LBP nel tempo. Nello stesso studio è possibile notare come alcune caratteristiche individuali rilevate nella popolazione alla baseline fossero associate in maniera statisticamente significativa a determinate traiettorie, facendo sì che potenzialmente queste potessero essere prevedibili in anticipo. Tali pattern potrebbero quindi evidenziare un aspetto prognostico più approfondito e rivelarsi clinicamente più utili della classica divisione temporale in acuto, sub-acuto e cronico. Successivamente diversi studi hanno indagato tali aspetti, ampliando la letteratura disponibile sull'argomento.

Questa revisione si pone dunque l'obiettivo di analizzare le varie traiettorie proposte in letteratura e le relative caratteristiche associate, verificandone la validità e l'utilità clinica.

3 - Materiali e Metodi

La presente revisione sistematica è stata condotta sulla base delle raccomandazioni del PRISMA Statement per revisioni e metanalisi [39].

3.1 - Criteri di eleggibilità

Criteri di inclusione

Sono stati considerati studi osservazionali di tipo longitudinale (anche derivati da analisi secondarie di RCT) e che:

- 1 - Trattassero di Low Back Pain aspecifico e non radicolare nella popolazione.
- 2 - Trattassero di specifiche traiettorie (o cluster) nel decorso del low back pain con un periodo di follow-up variabile.
- 3 - Analizzassero le caratteristiche di base di ciascun individuo, con conseguente identificazione di fattori associati allo sviluppo delle suddette traiettorie.

Sono stati presi in considerazione solo studi scritti in lingua inglese.

Criteri di esclusione

Sono stati esclusi i seguenti disegni di studio: studi di intervento, revisioni sistematiche, studi cross-sectional, case reports e case series. Inoltre sono stati esclusi studi contenenti solo dati di prevalenza e incidenza su LBP e che trattassero di LBP di origine specifica (scartando ad esempio LBP derivato da scoliosi, fratture, stenosi etc) o di irradiazioni di tipo radicolare.

3.2 - Sorgenti di informazioni e strategia di ricerca

La ricerca sistematica della letteratura è stata condotta su MED-LINE tramite PubMed nel mese di marzo 2020. La stringa di ricerca utilizzata nello studio è stata:

(trajectories OR course) AND (risk factors OR prognostic factors OR baseline characteristics OR prognosis OR predictors OR cluster analysis OR cluster) AND (low

back pain OR low back pain OR low back pain OR back pain OR Low Back Ache OR lombalgia)

3.3 - Gestione e processo di selezione e raccolta dati

Basandosi sui suddetti criteri di inclusione ed esclusione, la selezione è avvenuta attraverso 3 step:

1: Screening per lettura dei titoli

2: Screening per lettura degli abstract

3: Analisi approfondita dei full text

Un singolo revisore ha verificato la potenziale eleggibilità degli studi, ne ha analizzato la qualità e ha estratto i dati. Per la valutazione della qualità degli studi è stata utilizzata la QUIPS tool (Quality In Prognosis Studies).

3.4 - Data items

Per ogni studio sono stati estratti: nazionalità e data di pubblicazione, obiettivo dello studio, setting, età media coorte, periodo di follow up, dimensione popolazione alla baseline e al follow-up, caratteristiche dei pazienti alla baseline e metodo utilizzato per ottenerlo, tecnica di clustering, misura primaria di outcome (su cui si basa la creazione delle traiettorie), traiettorie rilevate e relativi fattori associati alla peggior traiettoria e statisticamente significativi.

3.5 - Outcomes

Gli outcomes rilevanti per la revisione sono stati i seguenti: traiettorie del dolore (definite come pattern di evoluzione del LBP nel tempo), basate su intensità del dolore (misurata tramite scale come VAS e NRS), durata e frequenza.

3.6 - Rischio di bias

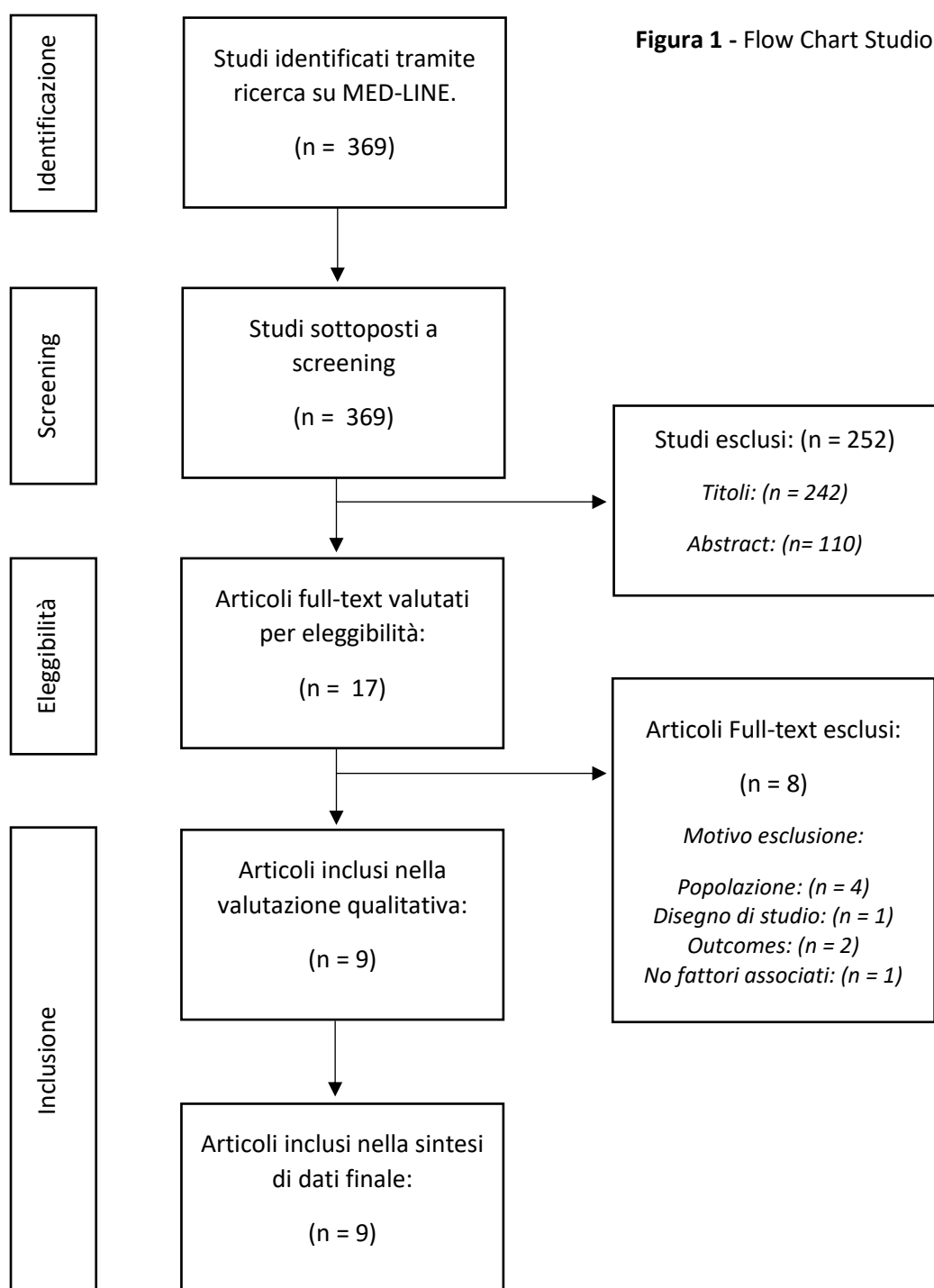
Per ciascun articolo incluso nella revisione è stata valutata la qualità e il rischio di bias attraverso lo strumento QUIPS scale. La QUIPS è una scala di valutazione specializzata

nella valutazione del rischio di bias, che analizza studi prognostici sulla base di sei domini [22]:

1. *Study Participation*: necessario per verificare la rappresentatività del campione di studio.
2. *Study Attrition*: indica se i partecipanti al follow-up sono rappresentativi del totale dei soggetti registrati inizialmente allo studio.
3. *Prognostic Factor Measurement*: verifica l'adeguatezza della misura dei fattori prognostici.
4. *Outcome Measurement*: verifica l'adeguatezza della misura degli outcome
5. *Study Confounding*: indaga i potenziali fattori di confondimento ricercando eventuali altri fattori che potrebbero spiegare un'associazione riportata nello studio.
6. *Statistical analysis and reporting*: analizza l'appropriatezza dell'analisi statistica utilizzata nello studio e la completezza dei risultati riportati.

4 - Risultati:

La ricerca effettuata sul database MED-LINE ha portato all'identificazione di 369 studi. Di questi, 360 sono stati eliminati durante le tre fasi del processo di screening, nello specifico 242 per lettura titolo, 110 per lettura abstract e 8 per lettura dei full-text. I risultanti 9 studi inclusi ([8][9][10][11][12][13][14][15][16]) sono stati sottoposti a valutazione metodologica tramite la QUIPS scale e poi ad estrazione dati (Fig.1).



L'analisi tramite QUIPS ha mostrato mediamente una buona qualità metodologica dei 9 articoli. Sono stati però riscontrati dei limiti di applicazione della scala, infatti in tutti gli studi sono stati presi in considerazione dei fattori associati agli outcomes (considerati nello strumento come fattori prognostici), ma in nessuno di questi è stata effettuata un'analisi dei fattori di confondimento. Dunque l'item denominato "Confounding Bias" è stato considerato come non applicabile (N/A). Tuttavia la misurazione dei suddetti fattori è stata considerata a basso rischio di bias in ciascun articolo. L'allegato 1 riporta lo schema dell'analisi tramite QUIPS.

4.1 - Caratteristiche generali e follow-up

Le caratteristiche complete degli studi inclusi sono presentate nell'allegato 2. Gli articoli sono stati pubblicati tra il 2006 e il 2018. Di questi la maggior parte sono stati effettuati in Europa (6, 66,7%), e in minor parte in Australia (2, 22,2%) e America Settentrionale (1, 11,1%). Nella maggioranza degli studi la popolazione è stata selezionata da un setting di primary care, in genere presso medico di base o chiropratico (6, 66,7%). Nei rimanenti articoli esaminati la selezione è stata effettuata presso secondary care (cliniche ambulatoriali), luoghi di lavoro, oppure era marginale e non ben specificata. Per quanto riguarda l'età, nella totalità dei casi la popolazione non è stata soggetta a limiti specifici ed in genere era rappresentata principalmente da soggetti in età lavorativa, con medie comprese tra i 37,91 anni (C. Chen, 2007 [16]) e 53,1 anni (O. Tamcan, 2010 [14]). I tempi di follow up nei vari studi variavano tra le 12 settimane e 1 anno. Le principali frequenze di raccolta dati sono state quelle mensili (4, 44,4%) e settimanali (3, 33,3%) e la minima densità di raccolta dati è stata riscontrata nello studio di C. Chen [16], con un follow up di un anno e raccolta dati a 4, 10, 16 e 52 settimane. Infine, l'indagine di A. Downie [9], presenta un follow up di 3 mesi e raccolta dati a 1, 2, 4 e 12 settimane. La media della popolazione inclusa a follow-up nei 9 studi è di 603,9 persone, con un minimo di 155 (L. Macedo, 2013 [11]) e un massimo di 1585 (A. Downie, 2016 [9]). La media della percentuale dei soggetti loss to follow up è stata di 30,8%.

4.2 - Raccolta dati

Le modalità di raccolta delle informazioni sono state di tre tipologie: via SMS (4, 44,4%), tramite questionari ordinari o online (3, 33,3%) oppure attraverso interviste telefoniche (2, 22,2%). I principali dati raccolti sono stati quelli relativi a:

- dati socio-demografici (età, sesso, peso, educazione)
- dati occupazionali (status lavorativo, assenze da lavoro per LBP)
- dolore oggetto di studio (intensità, durata, frequenza, disabilità, dolore riferito alla gamba)
- eventuali comorbidità
- anamnesi remota (numero precedenti episodi di LBP)
- qualità della vita, divisa generalmente in una parte fisica (difficoltà in ADL, sport) e psicologica (percezione del problema, sintomi ansiosi e/o depressivi, catastrofizzazione, paura del movimento, coping e self-efficacy).

4.3 - Analisi statistica

Le tecniche di clustering utilizzate per individuare le traiettorie sono state di 4 tipi: Latent Class Analysis (LCA, 5, 55,6%), Hierarchical Cluster Analysis (2, 22,2%), Two Step Cluster Analysis (1, 11,1%) e Factor Analysis (1, 11,1%).

4.4 - Outcomes

Dall'allegato 1 è anche possibile ricavare gli outcomes primari utilizzati per la rilevazione delle traiettorie, che sono principalmente l'intensità e la frequenza del dolore, entrambi rappresentati diversamente in base allo studio. La misura dell'intensità è stata effettuata tramite: scala NRS 0-10 (3, 33,3%), scala NRS suddivisa in 3 Categorie (0, 1-4, 5-10, denominate rispettivamente "no pain, mild-moderate, and high pain"; 4 studi, 44,4%), scala 0-6 divisa in 3 categorie (0, 1-3, 4-6, rinominate rispettivamente "none, mild, and high pain"; O. Tamcan, 2010 [14]) e scala 0-100 (C. Chen, 2007 [16]). Invece la frequenza, intesa come giorni in presenza di dolore o fastidio ("bothersomeness") durante la settimana, è stata misurata tramite: frequenza 0-7 (3, 25%) e frequenza divisa in 3 categorie (0, 1-5, 6-7. A. Kongsted, 2015 [10]). Si può rilevare come in vari studi siano stati utilizzati outcomes multipli. Inoltre nello

studio di L.G. Macedo [11] è stato registrato un outcome diverso da intensità e frequenza: numero di fluttuazioni del dolore clinicamente importanti 0-12 (definita come numero di mesi con variazione di almeno 2 punti NRS 0-10 per un massimo di 12 mesi di follow-up).

4.5 - Fattori associati

Sono stati poi estratti e raggruppati per categoria i dati *statisticamente significativi* ($p < 0,05$) che associavano i vari fattori rilevati alla baseline con le traiettorie a peggior andamento. Le categorie più rappresentate sono state le seguenti:

- *Fattori relativi al dolore.* Associazioni presenti in 8 studi [8][9][10][11][12][13][14][15] (88,9%). Almeno uno tra: maggior intensità, maggior durata, più episodi passati, maggior frequenza.
- *Qualità della vita.* Associazioni rilevate in 5 articoli [9][11][12][14][16] (55,6%). Almeno uno tra: maggior disabilità (misurata con la Roland-Morris Disability Questionnaire (RDMQ) [35]), maggiori restrizioni lavorative o sportive riferite, minor funzionalità (Macedo [11], Specific Functional Scale (PSFS [37])), minor punteggio a EuroQol score [38] (Tamcan [14]) e SF-36 physical e mental summary score (PCS e MCS) [36] (Downie [9], C. Chen [16]).
- *Fattori psicologici e yellow flag.* Associazioni presenti in 5 studi [8][9][10][11][12] (55,6%). Almeno uno tra:
 - Percezione che il dolore possa avere conseguenza deleterie, minor rappresentazione emozionale (il modello propone che in risposta a patologie o altri problemi legati al dolore, gli individui tendano a sviluppare delle parallele rappresentazioni emotive e cognitive con l'attitudine di dare problemi a livello di coping e comportamenti), maggior percezione della durata futura del dolore, sensazione di aver un minor controllo nella gestione del dolore, misurati tramite la Illness Perception Questionnaire Revised (IPQ-R) [27] da Downie [9].
 - Comportamenti e coping passivi, misurati da Downie sempre con lo strumento della IPQ-R e da Macedo [11] con l'ausilio del Coping Strategies Questionnaire [28].

- Depressione, misurata con il Major Depression Inventory [29][30] da Kongsted [10] e con la Hospital Anxiety and Depression Scale [31] da Dunn [12].
- Ansia, valutata grazie al Pain anxiety symptom scale (PASS-20) [32] da Macedo [11] e la Hospital anxiety and depression scale [31] da Dunn [12].
- Fear avoidance, misurata da Macedo et al. con l'ausilio del Pain Self-Efficacy Questionnaire (PSEQ) [33].
- Catastrofizzazione, stimata da Dunn con un singolo item della Coping strategies Questionnaire [28].
- Maggior rischio che il dolore diventi persistente, misurato da Macedo, con l'Örebro Musculoskeletal Pain (OMPQ, anche chiamata Acute Low Back Pain Screening Questionnaire) [34].

I fattori rimanenti, sempre statisticamente significativi ma presenti con minor frequenza, sono quelli relativi a lavoro (stare a casa [9][12], appartenere alla categoria dei blue collars [15]), fattori individuali e demografici (avere una minor classe sociale [8], essere più vecchio [14][16], minor BMI [15]) e avere un'instabilità lombare [11], misurata con lo strumento "Lumbar Spine Instability Questionnaire" [26].

A. Kongsted [10], A. Downie [9], J. L. Olsen [15] e Y. Chen [8], sono i soli autori ad aver analizzato risk ratio (RRR) e odd ratio (OR) dei fattori presi in considerazione, come riportato nell'allegato 3.

4.6 - Traiettorie

Per ciascuno studio sono state identificate diverse traiettorie. La divisione è stata effettuata in 4 cluster (7, 77,8%) e in 5 cluster (2, 22,2%). Nello specifico un articolo si è occupato di calcolare più modelli di traiettorie: Kongsted et al [10] hanno elaborato 12 modelli sulla base di combinazioni di outcomes diversi e ciascuno di questi presentava un numero di cluster compreso tra 5 e 12. Le traiettorie più rappresentate sono state:

- *Dolore severo persistente* (definite come persistent severe, persistent high pain, severe, severe chronic, continuous high pain, high intensity and low variation): presente in 8 indagini ([8][9][10][11][12][14][15][16]), con una popolazione

appartenente alla traiettoria che varia in percentuale tra 5,4% e 42,9%, una media del 19,3% e mediana del 19,5%.

- *Dolore fluttuante* (fluctuating): rilevato in 6 studi ([8][9][11][12][14][16]), con una popolazione appartenente alla traiettoria che varia in percentuale tra 4% e 35%, una media del 18,1% e mediana del 13,3%
- *Dolore in fase di recupero* (recovery, rapid pain recovery, pain recovery by week 12, recovering mild low pain, moderate reduction in pain, large reduction in pain): evidenziato in 6 articoli ([9][10][11][12][13][16]), con una popolazione appartenente alla traiettoria che varia in percentuale tra 24,3% e 74%, una media del 45,3% e mediana del 38,6%.
- *Dolore lieve persistente* (mild persistent, low intensity and low variation): mostrato in 4 studi ([8][12][14][15]), con una popolazione appartenente alla traiettoria che varia in percentuale tra 20% e 47%, una media di 34,3% e mediana del 35%.
- *Dolore moderato* (moderate, moderate persistent): indicato in 3 studi ([10][11][14]), con una popolazione appartenente alla traiettoria che varia in percentuale tra 24,5% e 35%, una media del 26,5% e mediana del 24,5%.
- *Dolore lieve episodico* (occasional mild, mild episodic, low intensity and high variation): sottolineato in 3 analisi ([8][10][15]), con una popolazione appartenente alla traiettoria che varia in percentuale tra 26% e 29%, una media del 26,7% e mediana del 28%.

5 - Discussione:

L'obiettivo primario di questo studio era quello di identificare ed analizzare le varie traiettorie del LBP proposte in letteratura e le relative caratteristiche associate. Tali pattern rappresentano un approfondimento nel decorso del LBP aspecifico, e potenzialmente potrebbero rivelarsi utili a livello clinico.

Nel 2016, Kongsted et al [40] hanno provato a riassumere le conoscenze emerse fino a quel momento riguardo alle traiettorie, analizzando le principali similitudini e differenze tra i vari articoli pubblicati in merito. I risultati delle loro analisi risultano coerenti con quanto riportato nel presente documento.

In questa revisione sistematica sono stati inclusi un totale di 9 studi riguardanti le traiettorie del LBP. Analizzando i dati a disposizione sono stati riscontrati alcuni pattern comuni, ma anche una certa eterogeneità nella metodologia tra i vari articoli che si rispecchia in particolare nella proporzione in cui le varie traiettorie sono riportate.

5.1 - Analisi critica delle traiettorie

Dall'analisi critica delle traiettorie si riscontrano elementi comuni. Tutte le traiettorie sono state suddivise in base ad intensità del dolore (severe, low, moderate) e alla variazione del dolore nel tempo (fast improvers, slow improvers, stable, fluctuating). Inoltre nonostante le evidenti differenze nella metodologia tra i vari articoli, con variazioni in campi come campionamento, setting, popolazione, tempo di follow up e analisi statistica, nella maggior parte dei casi i pattern si sono rivelati comuni, suggerendo che gli andamenti del LBP potrebbero essere universali. Lo studio di Kongsted et al del 2015 [10] sembra confermare questa ipotesi: sebbene siano state utilizzate 2 diverse coorti, una formata da soggetti in cura presso il medico di base ed un'altra presso chiropratico, i risultati ottenuti per quanto riguarda l'andamento delle traiettorie è stato molto simile. In aggiunta, sempre nello stesso studio è stato possibile osservare come le traiettorie rimanessero pressoché stabili utilizzando diversi modelli di cluster ottenuti tramite LCA. Infatti al variare di parametri come outcome (frequenza e intensità del dolore) e il numero di cluster per ciascun modello, le differenze apparivano minime. Dai risultati è anche possibile dedurre che una suddivisione delle traiettorie in più di 5 cluster, fino a 12, come analizzato nello studio, sembra non avere

altro impatto che quello di ripartire i pattern conosciuti in ulteriori sottogruppi (come ad esempio la suddivisione di “recovering” in “fast recovering” e “slow recovering”), senza effettivamente aggiungere nuove traiettorie al modello. Infine lo studio di Y. Chen [8] dimostra come le traiettorie di LBP identificate in una coorte di soggetti in un contesto di primary care siano generalizzabili ad un'altra coorte totalmente diversa, suggerendo che queste possano essere uno strumento con una buona validità esterna.

In secondo luogo, dall'analisi dei risultati ottenuti emergono anche elementi di eterogeneità. Un'importante differenza riguarda la percentuale di appartenenza degli individui alle varie traiettorie. Per esempio, l'andamento più riportato (8 studi su 9) è quello del dolore persistente, ma la percentuale di individui appartenenti alla data traiettoria oscilla tra il 5,4% e il 42,9%.

Come già sottolineato precedentemente, sono state riscontrate importanti differenze metodologiche tra gli articoli, e questo ha sicuramente contribuito alla disuguaglianza tra i risultati. Facendo un esempio concreto, la percentuale più alta di individui con dolore persistente (42,9%), appartenente allo studio di C. Chen [16], può essere spiegata dal fatto che la popolazione è rappresentata da lavoratori infortunati e non in grado di andare a lavoro a causa del LBP. Il livello di dolore alla baseline in questo tipo di popolazione, come sottolineato anche nello stesso articolo, è maggiore rispetto a quello che si può trovare in un campione estratto da un setting di primary care. Questo probabilmente ha influito sugli outcomes, facendo sì che un numero maggiore di individui riportassero un LBP di intensità maggiore e più duraturo rispetto alla media degli altri studi. Nella presente revisione sistematica, come sarà approfondito successivamente, è stato osservato come un dolore rilevato alla baseline di intensità e durata maggiore sia associato ad un peggior outcome: questo fornisce maggior credito alle differenze appena analizzate. Anche il valore più basso (5,4%), riportato da Downie [9], appartiene ad un articolo metodologicamente molto diverso rispetto agli altri, in quanto è il solo che si pone l'obiettivo di verificare le traiettorie del dolore nel LBP acuto, con un tempo di follow up di sole 12 settimane. Paragonato agli altri studi, dove vengono riportate solo coorte di soggetti con LBP cronico o misto, è molto probabile che gli esiti possano essere diversi.

Escludendo risultati come quelli sopra riportati, con elementi metodologici molto diversi dalla media, i dati a nostra disposizione indicano che la maggior parte dei pazienti con LBP cronico in una popolazione di primary care appartengono ad una traiettoria di dolore lieve, e solo 1 paziente su 5 circa riporta dolore intenso e persistente.

Infine troviamo risultati molto eterogenei anche per quanto riguarda la traiettoria del dolore fluttuante, con valori oscillanti tra 4% e 35%. Questo può essere spiegato in diversi modi, come ad esempio per l'utilizzo di diverse popolazioni e setting (come nel caso di C. Chen appena osservato) o per le diverse frequenze di follow up (è stato osservato un aumento della sensibilità nel rilievo delle fluttuazioni nelle raccolte dati settimanali vs quelle mensili). Ma in questo caso sorge anche un altro problema riguardante la definizione di dolore fluttuante, che spesso tende a variare tra gli studi analizzati. Ad esempio A. Downie [9] definisce la traiettoria del dolore fluttuante come "caratterizzata da soggetti che hanno riportato *un qualsiasi* dolore durante le prime 4 settimane, seguito poi da un peggioramento alla dodicesima settimana", mentre per Dunn rappresenta un andamento "oscillante tra dolore leggero-moderato e forte". L.G. Macedo [11] invece definisce una fluttuazione clinicamente importante come "il numero di volte che il valore del dolore predetto dalla regressione lineare è 2 o più punti sopra o sotto l'attuale intensità del dolore riportata dai soggetti". È molto probabile che definizioni così diverse diano risultati eterogenei tra loro. Inoltre lo studio di Macedo riporta come un certo numero di soggetti *non* appartenenti alla traiettoria del dolore fluttuante, nell'arco dello studio siano guariti per poi avere una ricaduta. Alcuni autori definirebbero questo come andamento fluttuante. La stessa distinzione tra dolore ricorrente, episodico e fluttuante è molto sottile. Vet et al [17] definiscono la ricaduta come un dolore di durata di almeno 24 ore insorto successivamente ad una guarigione, dove guarigione è da intendersi come un periodo senza dolore che dura almeno 30 giorni. Quindi un episodio di LBP è definito come un periodo di LBP dalla durata di più di 24 ore, preceduto e seguito da un periodo di almeno un mese senza LBP. Riassumendo, non esiste un'interpretazione univoca del termine fluttuante, e questo porta ad avere problemi di comparabilità tra gli studi.

5.2 - Fattori Associati

Degna di nota è anche l'analisi dei fattori individuali associati alle varie traiettorie. L'estrazione di questi fattori non era obiettivo primario degli studi, e per questo nella maggior parte dei casi non è stato possibile parlare di veri e propri fattori prognostici. Unica eccezione sembra essere lo studio di Y. Chen del 2018 [8], dove la misurazione dei fattori è dichiaratamente precedente al periodo di raccolta dei dati utilizzati per creare le traiettorie. Nello studio si afferma che per questo motivo, per la prima volta in ricerche di questo genere, sono state trovate delle caratteristiche esplicitamente predittive per l'andamento del LBP. Anche in tal caso però, come in tutti gli articoli analizzati, non viene fatta un'accurata indagine volta a evitare confounding bias, e questo influenza la validità dei risultati.

Future indagini potrebbero concentrarsi maggiormente sull'analisi dei fattori prognostici, così da aumentarne la validità e far sì che possano essere utilizzati precocemente per il riconoscimento delle varie traiettorie. Nonostante ciò, i fattori associati estratti dai vari studi possono già risultare un'utile indicazione a livello clinico per orientarsi sul percorso del LBP.

Durante l'analisi sono stati estratti i fattori associati alle traiettorie ad andamento negativo (severe persistent, continuous high pain, slow improvers, high intensity and low variation) e sono stati raggruppati per categoria. RR e OR, indispensabili per poter parlare di veri fattori prognostici, sono stati riportati solo in 4 studi, nello specifico in quelli più recenti, a partire dal 2015. Come già anticipato, dai risultati a nostra disposizione è possibile osservare come i soggetti con un dolore più severo alla baseline tendano ad appartenere ad una traiettoria ad andamento negativo. Nello specifico i fattori più sfavorevoli nel dominio del dolore sono:

- Maggiore intensità (RRR di 1,87 [8] e 1,88 [9] e OR che varia da 6,52 a 7,85 a seconda dell'intensità [15])
- Maggior durata dell'episodio (RRR di 4,89 [9] e OR di 39,4 [10])
- Maggior frequenza
- Importante anamnesi remota di LBP (OR di 6 [10])

Molto rilevante anche il dominio psicologico e delle yellow flags. Nello specifico sono associati a peggior andamento del LBP fattori quali:

- Maggior percezione di conseguenze deleterie a causa del dolore (RRR di 1,17 [8])
- Minor rappresentazione emozionale (RRR di 0,83 [8])
- Maggior percezione che il dolore tenderà a durare a lungo (RRR di 1,19 [8] e di 1,66 [9])
- Minor credenza in un personale controllo del dolore (RRR di 0,85 [8])
- Comportamenti e coping passivi (RRR di 1,9 [8])
- Depressione (OR di 7,5 [10])
- Basse aspettative di recupero (OR di 15,9 [10])
- Ansia e preoccupazione
- Fear avoidance
- Catastrofizzazione

Infine sono state rilevate importanti associazioni con una peggior qualità della vita (RRR tra 2,06 e 2,31 [9]), tra cui restrizioni in sport e lavoro [25], e assenza da lavoro (RRR di 3,84 [9]). Già altre ricerche in passato hanno rivelato che problemi psico-sociali e alti livelli di stress sono associati a guarigione incompleta da LBP [18]. È noto che individui con alto livello di dolore tendono a sviluppare delle credenze personali negative a proposito del loro LBP, che a loro volta influenzano il tipo di comportamento da adottare, e quindi l'outcome [19].

In conclusione, i risultati analizzati sembrano confermare come pazienti appartenenti a diverse traiettorie, seppur in diversa proporzione, abbiano diversi profili e caratteristiche. Potenzialmente questo può avere importanti risvolti a livello clinico.

5.3 - Implicazioni cliniche

Le traiettorie rappresentano un elemento su cui discutere dal punto di vista clinico. Ci sono ancora molte variabili da tenere in considerazione, ad esempio non ci è dato sapere se queste rappresentino una sorta di fenotipo intrinseco del paziente, oppure se con determinati trattamenti mirati sia possibile deviare l'appartenenza ad una traiettoria verso una più favorevole. Conoscere i diversi pattern del LBP può tuttavia

indurre il clinico a ragionare sull'andamento del LBP e a proporre trattamenti più adeguati. In aggiunta l'utilizzo delle traiettorie potrebbe apportare un miglioramento nella determinazione della prognosi del LBP, rispetto al singolo uso di altre informazioni come la durata dell'episodio o il numero di episodi precedenti. Nondimeno è necessario approfondire ulteriormente l'argomento.

Dal punto di vista del paziente, potrebbe essere utile lo sviluppo di uno strumento grafico o testuale rappresentativo dei vari andamenti del LBP, da usare per aumentare la comprensione della propria condizione [20]. In questo modo infatti potrebbe essere il paziente stesso a disporre della facoltà di riconoscere la propria traiettoria di appartenenza, aiutando il terapeuta in fase anamnestica.

Infine dal punto di vista della ricerca scientifica, l'utilizzo delle traiettorie potrebbe essere utile per questioni di selezione. Per avere risultati più accurati, ricercatori che vogliano sviluppare protocolli di trattamento per LBP potrebbero preferire popolazioni generalmente meno soggette a cambiamenti di dolore (vedi traiettoria severe persistent) escludendo così pazienti che sarebbero in ogni caso migliorati (traiettoria recovering).

5.4 - Punti di forza e debolezze

I punti di forza della presente revisione sistematica sono la ricerca effettuata tramite specifici termini correlati al quesito di ricerca, che ci ha permesso alla fine del processo di selezione di ottenere solo gli studi rilevanti; la valutazione della qualità; il rigore metodologico nell'estrazione e la sintesi dei dati.

Le limitazioni della revisione sono invece l'utilizzo di un unico revisore nel processo di selezione degli studi e di estrazione e sintesi dei dati, nonché nella valutazione della qualità tramite QUIPS. Questo rende la revisione più soggetta a interpretazioni personali. Un'altra limitazione dello studio è la scarsa coerenza nella metodologia tra i vari studi, nonché nella definizione delle traiettorie, che ha portato inevitabilmente ad un'eccessiva eterogeneità dei risultati, in particolar modo per quanto riguarda la proporzione in cui queste sono riportate.

6 - Conclusioni

Negli anni, gli studi sulle traiettorie del LBP hanno dimostrato come il decorso medio del LBP, rappresentato dalla classica divisione in LBP acuto e cronico, non sia indicativo del decorso individuale tra i vari pazienti. Nella presente revisione abbiamo osservato come pattern comuni di LBP siano stati identificati attraverso diverse metodologie di ricerca. L'utilizzo delle traiettorie a livello clinico potrebbe aumentare il dialogo con il paziente e aiutare potenzialmente nello sviluppo di nuovi protocolli e strategie di trattamento più specifici per i vari tipi di LBP. Auspichiamo che la loro utilità in tal senso possa essere provata nella futura ricerca scientifica.

7 - Bibliografia

- [1] Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2012 Feb; 379(9814):482-91.
- [2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380:2163–96.
- [3] Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018. Nov 10;392(10159):1859-1922.
- [4] Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study. *BMJ*. 2008; 337: a171.
- [5] Costa LdCM, Maher CG, McAuley JH, et al. Prognosis for patients with chronic low back pain: inception cohort study. *BMJ*. 2009; 339: b3829.
- [6] Picavet HS1, Struijs JN, Westert GP. Utilization of health resources due to low back pain: survey and registered data compared. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Feb 15; 33(4):436-44.
- [7] Atlas SJ, Deyo RA. Evaluating and managing acute low back pain in the primary care setting. *J Gen Intern Med*. 2001; 16:120–31.
- [8] Chen Y, Campbell P, Strauss VY, Foster NE, Jordan KP, Dunn KM. Trajectories and predictors of the long-term course of low back pain: cohort study with 5-year follow-up. *Pain*. 2018 Feb;159(2):252-260.
- [9] Downie AS, Hancock MJ, Rzewuska M, Williams CM, Lin CC, Maher CG. Trajectories of acute low back pain: a latent class growth analysis. *Pain*. 2015;157:225–34.

- [10] Kongsted A, Kent P, Hestbaek L, Vach W. Patients with low back pain had distinct clinical course patterns that were typically neither complete recovery nor constant pain. A Latent Class Analysis of longitudinal data. *Spine J.* 2015;15(5):885–94.
- [11] Macedo LG, Maher CG, Latimer J, McAuley JH, Hodges PW, Rogers WT. Nature and determinants of the course of chronic low back pain over a 12-month period: a cluster analysis. *Phys Ther.* 2014;94(2):210–21.
- [12] Dunn KM, Jordan K, Croft PR. Characterizing the course of low back pain: a latent class analysis. *Am J Epidemiol.* 2006;163(8):754–61.
- [13] Axen I, Bodin L, Bergstrom G, Halasz L, Lange F, Lovgren PW, Rosenbaum A, Leboeuf-Yde C, Jensen I. Clustering patients on the basis of their individual course of low back pain over a six month period. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:99.
- [14] Tamcan O, Mannion AF, Eisenring C, Horisberger B, Elfering A, Muller U. The course of chronic and recurrent low back pain in the general population. *Pain.* 2010;150(3):451–7.
- [15] Lagersted-Olsen J, Bay H, Jørgensen MB, Holtermann A, Sjøgaard K. Low back pain patterns over one year among 842 workers in the DPhacto study and predictors for chronicity based on repetitive measurements. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Nov 3;17(1):453.
- [16] Chen C, Hogg-Johnson S, Smith P. The recovery patterns of back pain among workers with compensated occupational back injuries. *Occup Environ Med.* 2007;64(8):534–40.
- [17] de Vet HC, Heymans MW, Dunn KM, et al. Episodes of low back pain: a proposal for uniform definitions to be used in research. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27:2409–2416.
- [18] Grotle M, Brox JJ, Veierød MB, et al. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: patients consulting primary care for the first time. *Spine* 2005;30:976–82.

- [19] Main CJ, Foster N, Buchbinder R. How important are back pain beliefs and expectations for satisfactory recovery from back pain? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:205–17
- [20] Wolter T, Szabo E, Becker R, Mohadjer M, Knoeller SM. Chronic low back pain: course of disease from the patient's perspective. *Int Orthop* 2011; 35:717–24.
- [21] Von Korff M, Dunn KM. Chronic pain reconsidered. *Pain*. 2008;138(2):267–76.
- [22] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. 2013 Feb 19;158(4):280-6
- [23] Maetzel A, Li L. The economic burden of low back pain: a review of studies published between 1996 and 2001. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002; 16(1):23–30
- [24] Gore M, et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (PhilaPa 1976)*. 2012;37(11):E668–77.
- [25] Robert Froud, Sue Patterson, Sandra Eldridge, Clive Seale, Tamar Pincus, Dévan Rajendran, Christian Fossum, Martin Underwood. A Systematic Review and Meta-Synthesis of the Impact of Low Back Pain on People's Lives. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Feb 21;15:50.
- [26] Cook C, Brismee JM, Sizer PS Jr. Subjective and objective descriptors of clinical lumbar spine instability: a Delphi study. *ManTher*. 2006;11:11–21.
- [27] Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The revised illness perception questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health* 2002;17:1–16.
- [28] Rosenstiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain* 1983;17:33–44.
- [29] Bech P, Rasmussen NA, Olsen LR, Noerholm V, Abildgaard W. The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *J Affect Disord* 2001;66:159–64.

- [30] Olsen LR, Jensen DV, Noerholm V, Martiny K, Bech P. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychol Med* 2003;33:351–6.
- [31] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
- [32] McCracken LM, Dhingra L. A short version of the Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20): preliminary development and validity. *Pain Res Manag.* 2002;7:45–50.
- [33] Nicholas MK. Pain self-efficacy questionnaire: taking pain into account. *Eur J Pain.* 2007;11:153–163.
- [34] Kendall NAS, Linton SJ, Main CJ. Guide to Assessing Psychosocial Yellow Flags in Acute Low Back Pain: Risk Factors for Long Term Disability and Work Loss. Wellington, NZ: Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee; 1997.
- [35] Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 1983;8:141–4.
- [36] Ware JE Jr, Snow KK, Kosinski M, et al. SF-36 Health survey manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute, 1993
- [37] Katyana Kowalchuk Horn, Sophie Jennings, Gillian Richardson, Ditte Van Vliet, Cheryl Hefford, J Haxby Abbott. The Patient-Specific Functional Scale: Psychometrics, Clinimetrics, and Application as a Clinical Outcome Measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2012 Jan;42(1):30-42.
- [38] Euroquol-Group. Euroquol – a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Pol* 1990;16:199–208.
- [39] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. and Group, P. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 339, b2535.

[40] Alice Kongsted, Peter Kent, Iben Axen, Aron S Downie, Kate M Dunn. What Have We Learned From Ten Years of Trajectory Research in Low Back Pain? BMC Musculoskelet Disord. 2016 May 21;17:220.

Allegato 1 – Analisi della qualità degli studi tramite QUIPS

Issues to consider for judging overall rating of “Risk of bias”									
Studi Considerati									
These issues will guide your thinking and judgment about the overall risk of bias <i>within</i> each of the 6 domains. Some issues may not be relevant to the specific study or the review research question. These issues are taken together to inform the overall judgment of potential bias for each of the 6 domains.	Y. Chen, 2018	Downie, 2016	Kongsted, 2015	Macedo, 2013	Dunn, 2006	Axén, 2011	Tamcan, 2010	Olsen, 2016	C. Chen, 2007
	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias
	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias
	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias
Goal: To judge the risk of selection bias (likelihood that relationship between the <i>PF</i> and <i>outcome</i> is different for participants and eligible non-participants).	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias
Goal: To judge the risk of attrition bias (likelihood that relationship between <i>PF</i> and <i>outcome</i> are different for completing and non-completing participants).	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias
Goal: To judge the risk of measurement bias related to how PF was measured (differential measurement of PF related to the level of outcome).	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias
Goal: To judge the risk of bias related to the measurement of outcome (differential measurement of outcome related to the baseline of PF).	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias
Goal: To judge the risk of bias due to confounding (i.e., the effect of PF is distorted by another factor that is related to PF and outcome).	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Goal: To judge the risk of bias related to the statistical analysis and presentation of results.	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias

Allegato 2 – Tabella estrazione dati

Autore, anno, paese	Obiettivo Studio	Setting	Età coorte	N. / tempo di Follow-up	Sample Size	Metodo e qualità raccolta dati	Tecnica di clustering	Misura di outcome primaria	Fattori statisticamente significativi associati a peggior andamento	Traiettorie identificate
Ying Chen, 2018, England	Scoprire se delle traiettorie di lbp trovate in 1 coorte di pazienti possono essere osservate in un campione separato e trovare i fattori associati.	Primary Care - General Practices	Media 18-60 48,1 (8,8 SD)	Dalla baseline follow up a partire da 5 anni dopo per 6 follow up mensili	Baseline: 1591 Follow-Up: 281 Loss: 82,2%	•Questionari: socio-demographic and occupational (age, sex, education, social class, and employment status), pain-related (pain intensity, disability, pain duration, leg pain, and distal pain), and psychological (illness perceptions, depressive and anxiety symptoms, fear of movement, catastrophising, coping, and self-efficacy)	LCA	Pain intensity, NRS (diviso in 3 Categorie)	•Lower social class. •Higher pain intensity, •Greater perception on serious consequence from pain, •Lower emotional representation. •Greater perception that the pain will last a long time, •Less beliefs in the personal controllability of pain, •Higher passive behavioural coping score	•No. occasional mild (28%) •Persistent mild (47%) •Fluctuating (4%) •Persistent severe (21%)
Aron S. Downie, 2016, Australia, Analisi secondaria di RCT	Trovare traiettorie e fattori associati nel lbp acuto	Primary care	media 45 anni (16 SD)	Follow up a 1, 2, 4, 12 settimane	Baseline: 1652 Follow-Up: 1585 Loss: 4,1%	•Interviste telefoniche: baseline demographic (age, sex, and compensation status) and clinical data (pain level, duration and referral beyond knee, number of previous episodes, days of reduced activity, perceived risk of persistence, sleep quality, quality of life, and disability	LCA	Pain Intensity NRS (diviso in 3 Categorie)	•Subjects on workers compensation •Higher baseline pain •Greater pain duration •Who believed that they were at greater risk of persistence •Lower quality of life, PCS (physical factors) and MCS (mental factors)	•rapid pain recovery (35,8%) •pain recovery by week 12 (34,3%) •incomplete pain recovery (14%) •fluctuating pain (10,5%) •persistent high pain 5,4%
A. Kongsted, 2015, Denmark	Cercare traiettorie di lbp basate sulle varie combinazioni di intensità e frequenza di lbp e diversi modelli di latent class analysis	Primary care - General practice and Chiropractic	18-65 media 44 anni (12 SD)	Follow Up Settimanale per 1 anno	Baseline: 1219 Follow-Up: 1082 Loss: 11,2%	•Questionario alla baseline: age, gender, education, duration of the current LBP episode, number of previous LBP episodes, LBP intensity, leg pain intensity, activity limitation, depressive symptoms, and recovery expectations. •SMS settimanale: LBP intensity, LBP Frequency	Latent Class Analysis	LBP Intensity 0-10 LBP Intensity 3-cat. LBP Frequency 0-7 LBP Frequency 3-cat.	•Longer duration •More previous episodes •Leg pain •Depression, •Low recovery expectations	Lo studio ha analizzato e riportato 12 modelli di traiettorie che variano da un minimo di 3 a un massimo di 12 cluster con diverse combinazioni di intensità e frequenza del lbp. Un esempio: •Mild episodic 29 % •Recovery 26 % •Moderate/ severe 20 % •Improvement w/ relapse 13 % •Slow improvement 12 %
L.G. Macedo, 2013, Australia, Analisi secondaria di RCT	Primariamente individuare nella popolazione traiettorie di lbp di tipo fluttuante. Secondariamente approfondire anche quelle non fluttuanti e infine trovare i fattori prognostici.	Primary care - General Practices or Secondary care: outpatient clinic physical therapy dep.	Media 49,3	Follow Up Mensile per 1 anno	Baseline: 172 Follow-Up: 155 Loss: 9,9%	•Baseline: Demographic characteristics, including age, sex, weight, height, pain, function. Disability, clinical impression of the presence of lumbar instability, psychological questionnaires. •SMS Mensile: (a) average pain over the last 24 hours; (b) average pain over the last week.	Hierarchical cluster analysis eseguita in 2 fasi: in primis per distinguere cluster per fluttuazione del dolore, la seconda eseguita sul pattern non-fluttuante	Number of clinically important fluctuations (0-12) LBP Intensity 0-10	Prima fase, pattern fluttuante si distingue per: •Maggior disabilità •Maggior coping, •maggior punteggio al Orebro Musculoskeletal Pain Questionnaire (maggior rischio di ritardo nel recupero dal lbp), •maggior ansia, •maggior fear avoidance, •maggior instabilità lombare (Lumbar Spine Instability Questionnaire), •maggior dolore in media, •minore funzionalità, •maggior disabilità.	Prima fase: Cluster, poi sintetizzati in 2: • Non Fluctuating 86,4% Fluctuating 13,6% Seconda fase: Divisione di nonfluctuating cluster in: •severe chronic pain 14,8% • persistent moderate pain 24,5% • recovering mild low pain 47,1%

Allegato 2 – Tabella estrazione dati

Autore, anno, paese	Obiettivo Studio	Setting	Età coorte	N. / tempo di Follow-up	Sample Size	Metodo e qualità raccolta dati	Tecnica di clustering	Misura di outcome primaria	Fattori statisticamente significativi associati a peggior andamento	Traiettorie identificate
Kate M. Dunn, 2006, England	Individuare traiettorie del LBP e relativi fattori associati.	Primary care - General Practices	30-59	Follow-Up Mensile per 1 anno	Baseline: 1464 Follow-Up: 342 Loss: 76.6%	•Questionari a baseline e mensili: Age, Sex, Pain level, Disability, Chronic pain grade, leg pain, "bothersome" pain, anxious, depressed, catastrophizing, not working because of lbp, duration of pain. •Baseline: Questionari: Details of their pain, self-reported sick leave and health, information about gender, age and occupation, as well as area of pain, intensity, duration and frequency of pain the previous year, self-reported sick-leave previous year. •Questionario: Improvement by 4th chiropratic visit •SMS Settimanale: days of LBP bothersomeness in the previous week	LCA	Pain Intensity NRS (diviso in 3 Categorie)	•High disability (RMDQ) •High pain •LBP for over 3 months •Higher work absence •poor Psychological status (preoccupazione, ansia, depressione, catastrofizzazione) •Persistent mild (36%) •Recovering (30%) Chronic (21%) •Severe-Fluctuating (13%)	
Iben Axén, 2011, Sweden	Individuare traiettorie del LBP e relativi fattori associati.	Primary care - Chiropratic	21-69 media 45 anni	Follow-Up Settimanale per 6 mesi	Baseline: 262 Follow-Up: 165 Loss: 37%	•Baseline: Questionari: Details of their pain, self-reported sick leave and health, information about gender, age and occupation, as well as area of pain, intensity, duration and frequency of pain the previous year, self-reported sick-leave previous year. •Questionario: Improvement by 4th chiropratic visit •SMS Settimanale: days of LBP bothersomeness in the previous week	Hierarchical cluster analysis, Ward's method	Bothersomeness for LBP (0-7)	Peggior andamento: Slow improvers: •More number of days with bothersome pain •More people with > 30 days of lbp previous year •Stable (26%) •Fast Improvers (14%) •Typical Patient (44%) •Slow Improvers (16%)	
Oezguer Tamcan, 2010, Switzerland	Individuare traiettorie del decorso naturale del LBP usando LCA	Population based - "Individuals not necessarily visit the general practitioner"	Età media 53.1 (16.4 SD)	Follow-Up Settimanale per 1 anno	Baseline: 340 Follow-Up: 305 Loss: 10.3%	•Baseline: demographics, work-related issues, co-morbidity, back and other musculoskeletal pain in the last 4 weeks, back pain-related restriction at work and in daily life, presence or absence of leg pain, difficulties in performing activities of daily living (ADL), participation in sport, psychological wellbeing, fear avoidance beliefs, back beliefs and EuroQoL •Questionario da compilare e restituire settimanalmente via internet o posta: pain intensity, medication use, healthcare use, and work and social limitations due to LBP	LCA	Pain Intensity 0-6 (diviso in 3 Categorie)	•Worst pain intensity •worst in ADL •more pain frequency •more restriction in social and sporting activity and work •Fewer very young individuals •higher prevalence of dependence •worst musculoskeletal, visual/hearing related and cardiovascular conditions, and more complaints of the nervous system •Worst EuroQoL score (Mobility, Self-care, Usual activities and Pain/discomfort) •Moderate Persistent (35%) •Mild Persistent (20%) •Severe-persistent (10%) •Fluctuating (35%)	
Julie Lagersted-Olsen, 2016, Denmark	Individuare traiettorie del LBP e relativi fattori associati.	Worksites	Media 45 anni (9,3 SD)	Follow-Up mensile per 1 anno	Baseline: 1086 Follow-Up: 842 Loss: 22.5%	Questionari e esame fisico: Age, Sex, working sector (manufacturing, cleaning, transport), Position (White or blue collar), seniority, workability, physical strain at work, BMI, back endurance, LBP NRS SMS Mensile: LBP intensity 0-10	Factor analysis	Pain intensity 0-10	•high LBP intensity at baseline •low workability •low BMI •being a blue-collar worker •low intensity and low variation (34%) •low intensity and high variation (26%) •high intensity and high variation (22%) •high intensity and low variation (defined as chronic LBP) (19%)	
Cynthia Chen, 2007, Canada	Investigare i pattern di recupero da LBP tra lavoratori infortunati	Worksites, workers on sick leave	Media 37,91 (11,18 SD)	Follow-Up per un anno a 4, 10, 16 e 52 settimane post infortunio	Baseline: 885 Follow-Up: 678 Loss: 23.4%	•Baseline: demographics, past history of back injuries and other health conditions. •Intervista telefonica: Pain intensity, Disability (RMD), Quality of life (SF-36) Physical and mental	Two-step cluster analysis	Pain Intensity 0-100	•Older health conditions at baseline •Lower score at mental and Physical SF-36 at 1 year follow up •Continuous high pain (42.9%) •fluctuating pain (32.7%) •Moderate reduction in pain (11.9%) •Large reduction in pain (12.4%)	

Allegato 3 – Sintesi dei dati relativi a Relative Risk Ratio e Odd Ratio per i fattori predittivi di peggior andamento del LBP. Riferimento di significatività statistica per tutti e 4 gli studi: $p < 0,05$. Referent: traiettoria o valore di riferimento per il calcolo di RRR o OR.

Y. Chen, 2018 [8]				
<i>Referent: No, occasional</i>				
<i>RRR: Fluctuating and persistent severe</i>				
Tipologia PF	PF	p	RRR	CI 95%
Demographics	Lower social class	0,008	5,39	(1,80 - 16,19)
Pain related	Pain intensity score	<0,001	1,87	(1,33 - 2,64)
Psychological, IPQ-R	Greater perception on serious consequence from pain	<0,001	1,17	(1,01 - 1,36)
	Low emotional representation	<0,001	0,83	(0,71 - 0,97)
	Greater perception that the pain will last a long time	<0,001	1,19	(1,06 - 1,34)
	Less beliefs in the personal controllability of pain	<0,001	0,85	(0,72 - 1,00)
	Higher passive behavioural coping score	<0,001	1,9	(1,17 - 3,08)
A. Kongsted, 2015 [10]				
<i>Referent: Recovered</i>				
<i>OR: Severe ongoing</i>				
Model IV				
Tipologia PF	PF	p	OR	CI 95%
Pain related	Duration > 1 month	<0,001	39,4	Not reported
	More than three previous episodes	<0,001	6	Not reported
	Leg Pain	<0,001	2,6	Not reported
Psychological	Depression	<0,001	7,5	Not reported
	Low recovery expectation	<0,001	15,9	Not reported
A. Downie, 2015 [9]				
<i>Referent: Rapid pain recovery</i>				
<i>RRR: Persistent high pain</i>				
Tipologia PF	PF	p	RRR	CI 95%
Work	Subjects who were on workers' compensation	0,008	3,84	(1,41 - 10,43)
Pain related	Higher baseline pain	0,001	1,88	(1,29 - 2,84)
	Greater pain duration	<0,001	4,89	(2,25 - 10,62)
Psychological	Who believed that they were at greater risk of persistence	0,01	1,66	(1,12 - 2,54)
QoL	Who had lower PCS	<0,001	2,31	(1,46 - 3,83)
	Who had lower MCS	<0,001	2,06	(1,43 - 3,08)
J. L. Olsen, 2016 [15]				
<i>OR: Chronic LBP</i>				
Referent	PF	p	OR	CI 95%
NRS 0	Higher intensity at baseline: 5-7	<0,01	7,85	(4,11 - 14,99)
NRS 0	Higher intensity at baseline: 8-10	<0,01	6,52	(3,19 - 13,33)
High Workability (9-10)	Low Workability (0-7)	<0,01	2,41	(1,49 - 3,89)
Being blue collars	Being white collars	<0,05	0,46	(0,21 - 0,99)
BMI <25	BMI > 30	<0,05	0,54	(0,32 - 0,90)