

Efficacia a lungo termine delle iniezioni epidurali di steroidi in pazienti anziani dopo nuovi episodi di lombalgia

Michele Curatolo^{1,2} | Sean D. Rundell^{2,3,4} | Laura S. Gold^{2,5} | P. Suri^{2,3}

Janna L. Friedly^{2,3} | Sdrj S. Nedeljkovic⁶ | Richard A. Deyo^{2,7} | Judith A. Turnerr^{2,7}

Brian W. Bresnahan^{2,5} | Andrew L. Avins⁸ | Larry Kessler^{2,9} | Patrick J. Heagerty^{2,10}

Jeffrey G. Jarvik^{2,4,5}

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

²Evidence and Research (CLEAR) Center for Musculoskeletal Disorders, The University of Washington Clinical Learning, Seattle, WA, USA

³Department of Rehabilitation Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

⁴Department of Neurological Surgery, University of Washington, Seattle, WA, USA

⁵Department of Radiology, University of Washington, Seattle, WA, USA

⁶Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, and Spine Unit, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, MA, USA

⁷Department of Psychiatry & Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle, WA, USA

⁸Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA, USA

⁹Department of Health Systems and Population Health, University of Washington, Seattle, WA, USA

¹⁰Department of Family Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

Autore corrispondente

Michele Curatolo, Department of Anesthesiology & Pain Medicine, University of Washington, School of Medicine, Seattle, WA, USA.
Email: curatolo@uw.edu

Informazioni sul finanziamento

Agency for Healthcare Research and Quality, Grant/Award Number: 1R01HS022972–01 and 1R01HS01922201; National Institutes of Health, Grant/Award Number: P30AR072572; National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; University of Washington

Abstract

Background: Esistono poche ricerche sull'efficacia a lungo termine delle iniezioni epidurali di steroidi (ESI) negli adulti più anziani, nonostante l'elevata incidenza di dolore lombare e agli arti inferiori in questo gruppo di età. Abbiamo analizzato le ipotesi che gli adulti più anziani sottoposti a ESI, rispetto ai pazienti che non ricevono ESI: 1) presentino dolore, disabilità e qualità della vita ("esiti") peggiori prima dell'ESI, 2) abbiano un miglioramento degli esiti dopo l'ESI e 3) presentino un miglioramento dei risultati dovuto a un effetto specifico dell'ESI.

Metodi: Abbiamo studiato prospetticamente pazienti ≥ 65 anni che si sono rivolti al medico di base per nuovi episodi di dolore lombare in tre sistemi sanitari statunitensi (registro BOLD). I risultati considerati erano l'intensità del dolore alla schiena e agli arti inferiori, la disabilità e la qualità della vita, valutati al basale e a 3, 6, 12 e 24 mesi di follow-up. Abbiamo classificato i partecipanti in: 1) ESI entro 6 mesi dalla visita indice ($n=295$); 2) nessuna ESI entro 6 mesi ($n=4.809$); 3) nessuna ESI entro 6 mesi, abbinati per propensity score (punteggi di propensione) al gruppo 1 ($n=483$). Abbiamo analizzato i dati mediante regressione lineare ed equazioni di stima generalizzate (Generalized Estimating Equations).

Risultati: l'intensità del dolore, la disabilità e la qualità della vita al basale erano significativamente peggiori nei pazienti del gruppo ESI (gruppo 1) rispetto al gruppo 2. Il miglioramento rispetto al basale a 24 mesi in tutti i risultati è stato statisticamente significativo per il gruppo 1. Tuttavia, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra gli andamenti dei risultati dei gruppi 1 e 3 abbinati per propensity score.

Conclusioni: Gli adulti più anziani trattati con ESI mostrano un miglioramento a lungo termine. Tuttavia, è improbabile che tale miglioramento sia il risultato di un effetto specifico dell'ESI.

Significato: In questo ampio studio prospettico della durata di due anni, condotto su adulti anziani con un nuovo episodio di lombalgia, il dolore lombare, il dolore agli arti inferiori, la disabilità e la qualità della vita sono migliorati dopo le iniezioni epidurali di steroidi; tuttavia, l'abbinamento mediante punteggio di andamento ha rivelato che il miglioramento era improbabile che fosse il risultato di un effetto specifico delle iniezioni, indicando che è improbabile che gli steroidi epidurali forniscano benefici a lungo termine negli adulti anziani con nuovi episodi di dolore lombare e agli arti inferiori.

1 | INTRODUZIONE

Le iniezioni epidurali di steroidi (ESI) sono comunemente eseguite per trattare il dolore radicolare lombare, con o senza dolore lombare. Tra 52.347.000 pazienti Medicare, quasi 2,2 milioni di iniezioni epidurali sono state eseguite nel 2018 (Manchikanti et al., 2020). Revisioni sistematiche e meta-analisi hanno dimostrato un'efficacia a breve e medio termine (Pinto et al., 2012; Chou et al., 2015; Bhatia et al., 2016; Sharma et al., 2017; Oliveira et al., 2020). La prevalenza del dolore lombare aumenta con l'età, raggiunge il picco tra gli 80 e gli 89 anni (Wu et al., 2020), e spesso ha un impatto negativo sostanziale sulla funzionalità, sull'umore e sulla qualità della vita negli adulti anziani (Docking et al., 2011). Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici e delle revisioni sistematiche sulle ESI non si è concentrata sulle popolazioni di pazienti anziani.

Il progetto Back pain Outcomes using Longitudinal Data (BOLD) è stato ideato per descrivere la storia naturale del dolore lombare negli adulti anziani e per valutare prospetticamente gli interventi per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni con nuovi episodi di terapia per il dolore lombare, definito come l'assenza di visite per dolore lombare nei sei mesi precedenti (Jarvik et al., 2012). Considerando l'invecchiamento globale della popolazione, l'elevata prevalenza del dolore negli adulti anziani con un impatto significativo sulla qualità della vita, e l'alto utilizzo delle ESI, vi è la necessità di studiare l'efficacia a lungo termine delle ESI specificamente negli adulti anziani.

Nel presente studio, abbiamo utilizzato i dati del progetto BOLD per esaminare l'efficacia a lungo termine delle ESI in un ampio campione di adulti anziani con

nuovi episodi di terapia per dolore lombare, con o senza dolore agli arti inferiori. Abbiamo confrontato gli andamenti del dolore, della disabilità e della qualità della vita a 24 mesi negli adulti anziani con un nuovo episodio di terapia per dolore lombare trattato con o senza ESI nei primi 6 mesi dalla visita di arruolamento. Abbiamo testato le seguenti ipotesi: 1) i pazienti con ESI avrebbero avuto dolore, disabilità e qualità della vita peggiori al tempo basale rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto ESI nello stesso periodo dopo la visita di arruolamento; 2) i pazienti sottoposti a ESI avrebbero mostrato un miglioramento del dolore, della disabilità e della qualità della vita nei 24 mesi successivi rispetto ai pazienti senza ESI nello stesso intervallo di tempo; e 3) il miglioramento del dolore, della disabilità e della qualità della vita sarebbe dovuto a un effetto specifico delle ESI.

2 | METODI

La metodologia per l'istituzione del registro BOLD sul mal di schiena e i metodi di raccolta dei dati sono descritti in dettaglio nel protocollo dello studio (Jarvik et al., 2012).

2.1 | Partecipanti e contesto

Abbiamo reclutato pazienti da tre sistemi sanitari integrati: Kaiser Permanente Northern California (KPNC), Henry Ford Health System (HFHS) e Harvard Vanguard Medical Associates (HVMA Boston). Il Comparative Effectiveness, Cost and Outcomes Research Center (CECORC) e il Center for Biomedical Statistics (CBS) presso l'Università di Washington (UW) hanno svolto il ruolo di Data

Coordinating Center (DCC).

I Comitati Etici Istituzionali (IRB) di tutte le istituzioni partecipanti (UW, KPNC, HFHS e HVMA Boston) hanno revisionato e approvato lo studio. Le procedure seguite erano conformi alla Dichiarazione di Helsinki del 1975, come rivista nel 1983. È stato ottenuto il consenso informato da tutti i pazienti, ai quali è stata offerta una carta regalo o un assegno da 10 dollari per ogni intervista completata (iniziale e ai follow-up di 3, 6, 12 e 24 mesi).

I pazienti sono stati identificati presso ambulatori di medicina generale, cliniche di pronto intervento e ambienti di emergenza. I pazienti di età ≥ 65 anni che avevano effettuato visite nelle tre settimane precedenti associate a un codice di diagnosi dell'International Classification of Diseases (ICD-9) indicante dolore lombare, con o senza dolore alle gambe, sono stati considerati per l'arruolamento (vedi protocollo dello studio per l'elenco dei codici (Jarvik et al., 2012)). Il personale di ricerca ha contattato i potenziali partecipanti per telefono, email, posta o di persona, informandoli sullo studio utilizzando uno script standardizzato.

I criteri di esclusione erano: incontri sanitari per dolore lombare nei sei mesi precedenti, precedente contatto per partecipazione al registro, pregressi interventi chirurgici alla colonna lombare, deformità della colonna di origine dello sviluppo, spondiloartropatia infiammatoria, neoplasia o infezione spinale, storia di cancro negli ultimi cinque anni (escluso il cancro della pelle non da melanoma), storia di infezione da HIV negli ultimi cinque anni, indisponibilità di un telefono, pianificazione di uscita dal sistema sanitario nei successivi 12 mesi, incapacità di comprendere l'inglese e gravi disturbi mentali che avrebbero interferito con la capacità di rispondere alle domande.

Dal 2010 al 2013 sono stati arruolati 5.239 pazienti. Per questa analisi, sono stati esclusi coloro che hanno ricevuto una procedura diversa dall'ESI (iniezione epidurale di steroidi) nei primi 6 mesi ($n = 51$) e coloro per i quali non erano disponibili dati clinici elettronici ($n = 84$). Ci si riferisce alla prima visita di arruolamento come "visita indice", avvenuta di persona o per telefono. La visita iniziale era una visita di ricerca dedicata e separata dall'incontro clinico. Abbiamo suddiviso i partecipanti in tre gruppi

ai fini del presente studio: (1) pazienti che hanno ricevuto una ESI entro sei mesi dalla visita indice ($n = 295$); (2) tutti i pazienti senza ESI, chirurgia lombare, altre iniezioni o ablazione a radiofrequenza entro sei mesi ($n = 4.809$); (3) un sottoinsieme del gruppo due, senza ESI o procedure lombari entro sei mesi, abbinato per propensity score al gruppo ESI in base a caratteristiche sociodemografiche basali, centro di reclutamento, dolore, funzionalità, caratteristiche psicologiche, qualità della vita, stato di fumatore e Quan Comorbidity Score ($n = 483$). La somministrazione di ESI e altre procedure è stata determinata utilizzando i codici CPT dai dati clinici elettronici. Le vie di somministrazione dell'ESI erano: transforaminale (l'ago viene inserito nello spazio epidurale attraverso un forame intervertebrale) (Bhatia et al., 2016) o interlaminare (l'ago viene inserito nello spazio epidurale attraverso lo spazio tra le lamine di due vertebre adiacenti) (Ghai et al., 2013).

2.2 | Misure

2.2.1 | Metodi di raccolta dei dati

I codici di diagnosi (ICD-9) nei 12 mesi precedenti, la ricezione di ≥ 1 prescrizione di oppioidi nei 12 mesi precedenti alla visita iniziale, la via di somministrazione dell'ESI (interlaminare o transforaminale) e il punteggio di comorbidità di Quan sono stati derivati dalle cartelle cliniche elettroniche (EHR). Tutte le altre variabili sono state valutate tramite questionari postali o interviste telefoniche, in base alla preferenza del paziente.

2.2.2 | Misure di base

Le misure di base sono state registrate entro tre settimane dalla visita iniziale. Le caratteristiche sociodemografiche includevano: età, sesso, etnia, razza, stato civile e istruzione. Le misure nell'ambito del dolore includevano la durata del dolore, l'intensità del dolore all'arto inferiore ed alla schiena, i codici di diagnosi ICD-9 per il dolore alla schiena nei 12 mesi precedenti e le prescrizioni di oppioidi ritirate nei 12 mesi precedenti alla visita iniziale. Ai pazienti è stato chiesto di indicare la durata del dolore alla schiena o

alla gamba (sciatica) come inferiore a un mese, 1–3 mesi, 3–6 mesi, 6–12 mesi, 1–5 anni e oltre cinque anni. Utilizzando una Scala di Valutazione Numerica (NRS) (Dworkin et al., 2005), è stato chiesto ai pazienti di valutare separatamente il dolore medio alla gamba e alla schiena nei sette giorni precedenti, con 0 = nessun dolore e 10 = il peggior dolore immaginabile. Abbiamo valutato la disabilità correlata al mal di schiena utilizzando il Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (Roland e Morris, 1983). Avevamo precedentemente modificato il questionario aggiungendo “o gamba (sciatica)” alle parole “mal di schiena” nelle voci (Jarvik et al., 2012). La depressione e l’ansia sono state valutate separatamente utilizzando lo screening per depressione e ansia Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) (Kroenke et al., 2003). L’aspettativa di guarigione è stata valutata chiedendo ai pazienti di utilizzare una scala da 0 a 10 per valutare la loro fiducia che il dolore sarebbe completamente risolto o molto migliorato in 3 mesi (0 = nessuna fiducia nella guarigione; 10 = completa fiducia nella guarigione). Abbiamo valutato la qualità della vita utilizzando l’EuroQol-5D (EQ-5D) (Nemeth, 2006), che consiste in cinque dimensioni (mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore/disagio e ansia/depressione). Altre caratteristiche di salute includevano lo stato di fumatore e il punteggio di comorbidità di Quan, calcolato utilizzando i codici ICD-9 nei 12 mesi precedenti alla visita indice.

2.2.3 | Risultati

I risultati per confrontare i pazienti che hanno ricevuto ESI con quelli che non lo hanno ricevuto erano l’intensità del dolore alla gamba e alla schiena, il RMDQ e l’EQ-5D come descritto sotto “Misure basali”. Gli esiti sono stati valutati al basale, e a tre, sei, dodici e ventiquattro mesi dal basale.

2.3 | Analisi statistica

Le statistiche descrittive sono state utilizzate per riassumere le caratteristiche basali dei pazienti che hanno ricevuto ESI e di tutti gli altri pazienti che non hanno ricevuto ESI o altre procedure lombari nei 6

mesi successivi alla visita iniziale. Per testare l’ipotesi che i pazienti con ESI avessero dolore, disabilità e qualità della vita peggiori al basale rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto ESI nello stesso periodo di tempo dopo la visita iniziale, i punteggi medi al basale dei due gruppi sono stati confrontati utilizzando la regressione lineare. Queste stime sono state aggiustate per età, sesso, razza, istruzione, stato civile, sito di reclutamento e durata del dolore alla schiena. Per testare l’ipotesi che i pazienti sottoposti a ESI avrebbero avuto un miglioramento di dolore, disabilità e qualità della vita nei 24 mesi successivi rispetto ai pazienti senza ESI negli stessi periodi, abbiamo stimato gli esiti longitudinali di coloro con ESI entro i primi 6 mesi rispetto al gruppo non ESI, non abbinato, utilizzando Generalized Estimating Equations (GEE) con distribuzione Gaussiana e struttura di correlazione non strutturata. Questa analisi descrittiva confronta le traiettorie non aggiustate di ciascun gruppo, quindi tutti i punti temporali (basale, 3, 6, 12 e 24 mesi) sono stati inclusi e un’interazione ESI/tempo è stata inclusa per modellare le differenze nel cambiamento nel tempo. Per testare l’ipotesi che il miglioramento nel dolore, disabilità e qualità della vita fosse dovuto a un effetto specifico dell’ESI, abbiamo confrontato il gruppo ESI con il gruppo non-ESI abbinato tramite punteggio di propensione con un processo in due fasi. Primo, abbiamo creato il punteggio di propensione. Abbiamo utilizzato un modello di regressione logistica contenente tutte le variabili basali sopra specificate per prevedere l’uso di qualsiasi ESI entro 6 mesi. Abbiamo poi abbinato fino a due controlli per ogni caso in base al punteggio di propensione entro un calibro di 0,1. L’adeguatezza del processo di abbinamento è stata valutata ispezionando le distribuzioni dei punteggi di tendenza per ciascun gruppo, la percentuale standardizzata di bias e il supporto comune (Austin, 2011). Le caratteristiche basali dei gruppi abbinati sono state confrontate utilizzando t-test o test Chi-quadro, a seconda del caso. Secondo, abbiamo confrontato gli esiti post-trattamento (6, 12 e 24 mesi) utilizzando modelli GEE con distribuzione Gaussiana e struttura di correlazione non strutturata. Le covariate aggiuntive nel modello GEE con questi gruppi abbinati includevano il tempo dei risultati post-trattamento (i punti temporali al basale ed a 3 mesi non sono stati inclusi poi-

ché l'ESI è stato rilevato da 0 a 6 mesi), un termine di interazione ESI-tempo, età, sesso, razza, etnia ispanica, istruzione, punteggio di comorbidità di Quan, indice per la diagnosi, sito di reclutamento, qualsiasi prescrizione di oppioidi precedente, e i punteggi basali per: NRS dolore alla gamba, NRS dolore alla schiena, durata del dolore alla schiena/gamba, RMDQ, EQ-5D, screening positivo per ansia, screening positivo per depressione e aspettativa di guarigione.

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando Stata IC 16.1 (College Station, TX, USA). Un valore di $p < 0,05$ con test a due code è stato considerato statisticamente significativo.

3 | RISULTATI

3.1 | Caratteristiche basali dei pazienti trattati con e senza ESI

Le caratteristiche basali e la completezza dei dati dei pazienti che sono stati o meno sottoposti a ESI entro sei mesi dalla visita indice sono mostrate nella **Tabella 1**. Dei 295 pazienti nel gruppo ESI, 158 (53,6%) sono stati sottoposti solo a iniezioni interlaminari, 115 (39,0%) solo a iniezioni transforaminali e 22 (7,5%) a entrambe entro i primi sei mesi. La maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto ESI ha effettuato la prima iniezione entro 3 mesi ($n=217$, 74%), mentre 78 (26%) non ha ricevuto la prima iniezione fino a un periodo compreso tra 3 e 6 mesi. I pazienti sottoposti a ESI nei 6 mesi successivi alla visita iniziale presentavano dolore, disabilità e qualità della vita peggiori alla baseline rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto ESI nello stesso periodo di tempo (**Tabella 2**).

3.2 | Andamento dei pazienti trattati con e senza ESI (non appaiati)

Gli andamenti non aggiustati dell'intensità del dolore a gambe e schiena, del RMDQ e dell'EQ-5D nei pazienti trattati con e senza ESI (non appaiati) sono presentati nella Tabella Supplementare 1 e illustrati nella Figura 1. Per tutti gli esiti, vi erano differenze statisticamente significative tra i gruppi e un miglioramento significativo nel tempo. Ad esempio, il

dolore alla gamba è passato da 5,8 (IC 95%: 5,4, 6,1) alla visita iniziale a 3,6 (IC 95%: 3,2, 4,0) a 12 mesi tra coloro che hanno ricevuto ESI, mentre è passato da 3,3 (IC 95%: 3,2, 3,4) a 2,9 (IC 95%: 2,8, 3,0) tra coloro che non hanno ricevuto ESI. Per l'EQ-5D, l'interazione trattamento-tempo non era significativa ($p = 0,0647$).

3.3 | Andamento dei pazienti trattati con e senza ESI (appaiati)

La Tabella 3 presenta le caratteristiche basali dei pazienti che hanno ricevuto ESI e dei pazienti appaiati per punteggio di propensione che non hanno ricevuto ESI o altre procedure lombari entro sei mesi dalla visita indice. Non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi alla visita iniziale.

Gli andamenti post-trattamento dell'intensità del dolore a gambe e schiena, del RMDQ e dell'EQ-5D nei due gruppi sono presentati nella Tabella Supplementare 2 e illustrati nella Figura 2. Per tutti e quattro i risultati, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra il gruppo ESI e il gruppo non ESI appaiato per punteggio di tendenza, né interazioni significative tra trattamento e tempo.

4 | DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1 | Risultati principali

Il dolore, la disabilità e la qualità della vita alla visita basale erano sostanzialmente peggiori nei pazienti che sono stati trattati con iniezioni epidurali di steroidi (ESI) nei primi sei mesi dopo una visita iniziale per un nuovo episodio di cura per dolore lombare, rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto ESI. L'andamento del dolore alla gamba, del dolore lombare e della disabilità sono diminuite nel corso di 24 mesi più nei pazienti trattati con ESI rispetto a quelli non trattati con ESI. Tuttavia, l'analisi con abbinamento per punteggio di propensione ha rivelato che pazienti con caratteristiche basali simili hanno risultati simili indipendentemente dal fatto che sia stato somministrato ESI, indicando che il miglioramento nel decorso clinico dei pazienti trattati con ESI è

TABLE 1 Baseline characteristics of patients who received epidural steroid injections (ESI) and patients who did not receive ESI or other lumbar procedures within 6 months after the first episode of low back pain

	ESI (N = 295)		No procedure (N = 4809)	
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %
Sociodemographic characteristics				
Age (years) (mean and SD)	74.1	6.8	73.8	6.9
Sex (N and % Female)	188	63.7	3221	64.9
Ethnicity: hispanic (N and %)	14	4.8	288	6.0
Race (N and %)				
Black	43	14.6	735	15.3
White	220	74.6	3516	73.1
Asian	10	3.4	183	3.8
Other	18	6.1	322	6.7
No answer/missing	4.0	1	53	1.1
Education (N and %)				
High school or less	91	30.1	1444	30.0
Less than 4 years of college	94	31.9	1349	28.1
At least college graduate	110	37.3	2001	41.6
No answer/missing	0	0.0	15	0.3
Marital status				
Married or lives with partner	2912	60.6	177	60.0
Separated or divorced	800	16.6	46	15.6
Widowed	15	0.3	0	0.0
No answer/missing				
Pain and function				
Pain duration (N and %)				
<1 Month	85	28.8	1626	33.8
1–3 Months	69	23.4	922	19.2
3–6 Months	26	8.8	310	6.5
6–12 Months	21	7.1	282	5.9
1–5 Years	49	16.6	708	14.7
5+ Years	45	15.3	958	19.9
No answer/missing	0	0.0	3	0.1
Back pain intensity (NRS) (mean and SD)	6.1	2.8	5.0	2.8
Leg pain present (N and %)	256	86.8	2962	61.6
Leg pain intensity (NRS) (mean and SD)	5.8	3.2	3.3	3.3
Opioid prescription prior 12-months (N and %) ^a	63	21.4	649	13.5
Index diagnosis code (N and %)				
Axial pain	103	34.9	2312	48.1
Back and leg pain	118	40.0	777	16.2
Lumbar spinal stenosis	22	7.5	89	1.9
Compression fracture	0	0	8	0.2
Other	52	17.6	1623	33.8
Functional status (RMDQ) (mean and SD)	13.0	5.7	9.3	6.4
Psychological characteristics and quality of life				

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	ESI (N = 295)		No procedure (N = 4809)	
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %
Expectation for recovery (mean and SD)	5.8	3.5	5.4	3.7
Positive depression screen (N and %)	38	12.9	388	8.1
Positive anxiety screen (N and %)	51	17.3	580	12.1
EQ5D (mean and SD)	0.66	0.20	0.76	0.17
General health				
Current smoker (N and %)	20	6.8	291	6.1
Quan comorbidity score (median, interquartile range)				
0	173	58.6	2873	59.7
1	66	22.4	796	16.6
2	25	8.5	413	8.6
3+	30	10.2	602	12.5
NA	1	0.3	125	2.6

Note: Abbreviations: EQ5D, EuroQol-5D; N, Number of patients; NRS, Numerical rating score (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable); RMDQ, Roland-Morris disability questionnaire; SD, Standard deviation.
*Thirty-seven patients in the no ESI group have missing opioid data.

Outcome	β	95% confidence interval		p-value
Leg pain intensity (NRS)	2.4	2.0	2.8	<0.001
Back pain intensity (NRS)	1.1	0.8	1.5	<0.001
Functional Status (RMDQ)	3.4	2.7	4.0	<0.001
EQ-5D	−0.091	−0.115	−0.068	<0.001

Note: Abbreviations: EQ5D, EuroQol-5D (0–100 scale); NRS, Numerical rating score (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable); RMDQ, Roland-Morris Disability Questionnaire.
^aAdjusted for age, sex, race, education, marital status, site, and back pain duration.

TABLE 2 Adjusted^a difference in mean baseline outcome scores for those who received epidural steroid injections (ESI) and patients who did not receive ESI or other lumbar procedure within 6 months after the first episode of low back pain

improbabile che sia il risultato di un effetto specifico del trattamento.

4.2 | Caratteristiche basali dei pazienti trattati con e senza ESI

I pazienti con ESI entro 6 mesi dalla visita iniziale presentavano dolore, disabilità e qualità della vita peggiori alla visita basale rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto ESI nello stesso intervallo di tempo (Tabella 2). Queste differenze possono riflettere la preferenza dei clinici di offrire un trattamento invasivo ai pazienti con alti livelli di dolore, scarso stato funzionale e bassa qualità della vita, trattando invece con terapie non invasive i pazienti in condizioni meno gravi.
Lo studio BOLD includeva pazienti con dolore lombare, con o senza dolore alla gamba. Questo spiega perché la maggior parte dei pazienti che hanno rice-

vuto ESI aveva una diagnosi iniziale di dolore assiale o una combinazione di dolore lombare e dolore alla gamba (Tabella 1). In media, il dolore lombare sembra essere tanto rilevante quanto il dolore alla gamba in questa coorte, come documentato dall'intensità del dolore. Sebbene l'ESI sia raccomandato per il trattamento del dolore radicolare (Chou et al., 2007; NICE, 2016), il 13,2% dei pazienti che hanno ricevuto ESI non presentava dolore alla gamba (Tabella 1). La motivazione per eseguire ESI in assenza di dolore alla gamba non è chiara.

4.3 | Andamento nei pazienti trattati con e senza ESI

L'andamento del dolore, della disabilità e della qualità della vita sono migliorate nel corso di 24 mesi sia nei pazienti che hanno ricevuto ESI sia in quelli che non hanno ricevuto ESI o procedure lombari

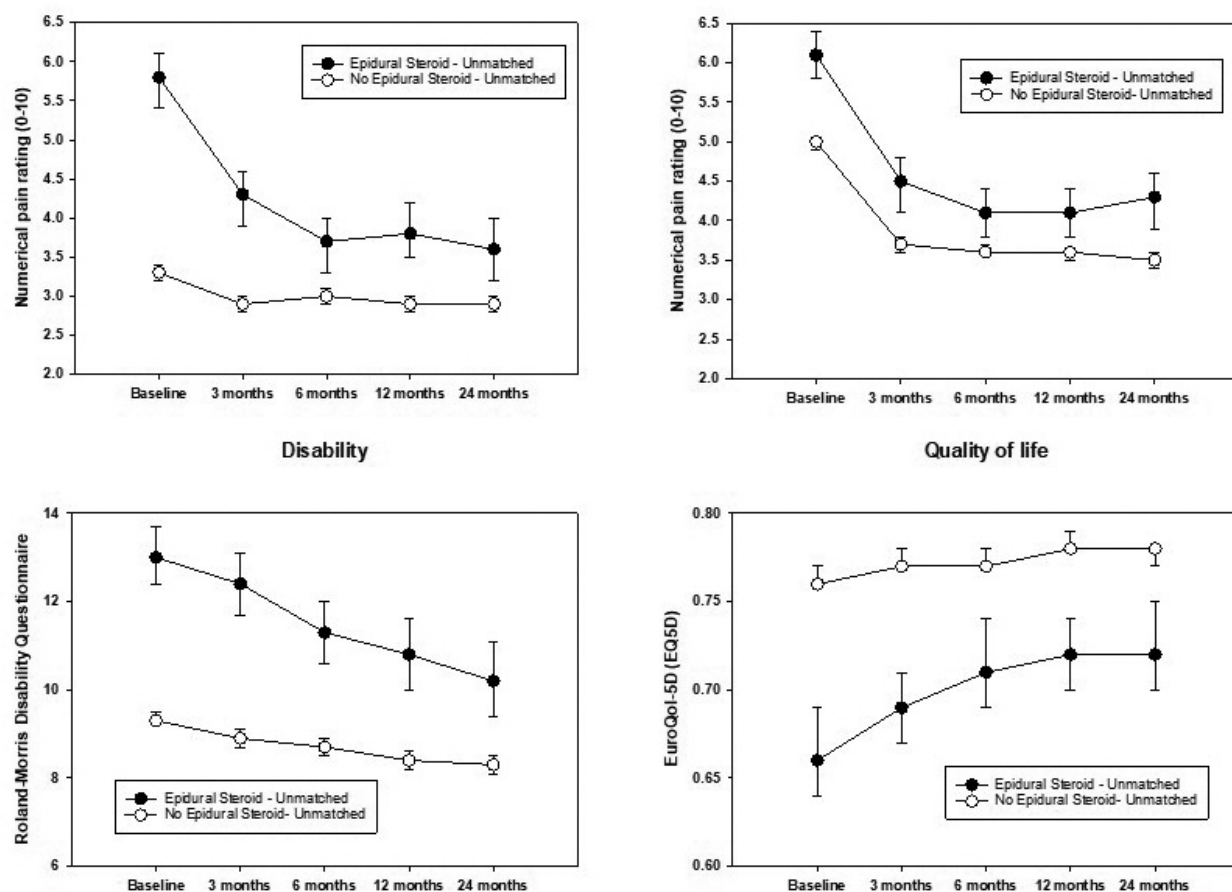


FIGURE 1 Trajectories of pain, disability and quality of life over 24 months in patients who received ESI ($n = 295$) and all other unmatched patients who did not receive ESI or lumbar procedures ($n = 4809$). Error bars are 95% confidence intervals. ESI within the first 6 months (yes/no) was the predictor; time (baseline, 3, 6, 12 and 24 months) and the interaction ESI/time were covariates. Leg pain: difference between groups, $p < 0.0001$; change over time, $p < 0.0001$; treatment by time interaction, $p < 0.0001$. Back pain: difference between groups, $p < 0.0001$; change over time, $p < 0.0001$; treatment by time interaction, $p = 0.0081$. Disability: difference between groups, $p < 0.0001$; change over time, $p < 0.0001$; treatment by time interaction, $p = 0.0007$. Quality of life: difference between groups, $p < 0.0001$; change over time, $p < 0.0001$; treatment by time interaction, $p = 0.0647$

(Tabella S1 e Figura 1). Il gruppo ESI presentava punteggi peggiori nelle misure di esito alla visita basale, ma il loro miglioramento è stato più marcato e la differenza rispetto al gruppo non ESI è diminuita nel tempo. Tuttavia, i due risultati non si sono sovrapposti per nessun risultato, indicando che il gruppo ESI rappresenta una popolazione di pazienti più complessa con una prognosi meno favorevole.

Quando il gruppo ESI è stato abbinato a un gruppo di pazienti secondo le caratteristiche basali tramite punteggio di andamento, non è stata osservata alcuna differenza nelle proiezioni degli esiti (Figura 2). Questo indica che, sebbene il gruppo di pazienti sottoposti a ESI sia migliorato nei 24 mesi (Figura 1), è improbabile che il miglioramento sia stato il risultato di un effetto specifico dell'ESI.

La storia naturale della malattia, la regressione verso la media e gli effetti placebo sono spiegazioni possi-

bili del miglioramento. Sia i pazienti trattati con ESI sia quelli non trattati potrebbero essere migliorati grazie a un decorso favorevole della condizione, piuttosto che a causa dei trattamenti ricevuti (van der Gaag et al., 2019). Potrebbero aver cercato assistenza medica nel momento di massima sintomaticità e poi essere migliorati spontaneamente indipendentemente dal trattamento ricevuto (regressione verso la media).

4.4 | Punti di forza e limitazioni

Questo studio ha affrontato la necessità di uno studio prospettico comparativo su larga scala sull'ESI concentrato sugli adulti più anziani. Il reclutamento in tre diversi sistemi sanitari, ambulatori di medicina di base, cliniche di pronto soccorso e contesti di emergenza, l'ampia dimensione del campione e la

TABLE 3 Baseline characteristics of patients who received ESI ($n = 285$) and propensity score-matched patients who did not receive ESI or lumbar procedures ($n = 483$). Of the 295 ESI patients, 10 could not be matched

	ESI (N = 285)		No procedure (N = 483)		
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %	p value
Sociodemographic characteristics					
Age (years) (mean and SD)	74.1	6.9	74.5	7.2	0.53
Sex (N and % Female)	181	63.51	288	59.63	0.29
Ethnicity (N and % Hispanic)	14	4.91	25	5.18	0.87
Race (N and %)					0.66
Black	216	75.8	346	71.6	
White	43	15.1	85	17.6	
Asian	9	3.2	19	3.9	
Other	17	6.0	33	6.8	
Education (N and %)					0.97
High school or less	88	30.9	149	30.9	
Less than 4 years of college	92	32.3	152	31.5	
At least 4-year college graduate	105	36.8	182	37.7	
Pain and function					
Pain duration (N and %)					0.96
<1 Month	79	27.7	131	27.1	
1–3 Months	67	23.5	119	24.6	
3–6 Months	26	9.1	51	10.6	
6–12 Months	20	7.0	37	7.7	
1–5 Years	48	16.8	78	16.2	
5+ Years	45	15.8	67	13.9	
Back pain intensity (NRS) (mean and SD)	6.1	2.9	5.9	2.6	0.36
Leg pain present (N and %)	248	87.0	408	84.5	0.33
Leg pain intensity (NRS) (mean and SD)	5.8	3.2	5.6	3.2	0.28
Opioid prescription prior 12-months (N and %)	61	21.4	99	20.5	0.77
Index diagnosis code (N and %)					0.46
Axial pain	97	34.0	186	38.5	
Back and leg pain	114	40.0	177	36.7	
Lumbar spinal stenosis	22	7.7	28	5.8	
Other	52	18.3	92	19.1	
Functional status (RMDQ) (mean and SD)	12.9	5.7	12.5	5.7	0.43
Psychological characteristics and quality of life					
Expectation for recovery (mean and SD)	5.8	3.5	5.8	3.5	0.76
Positive depression screen (N and %)	36	12.6	54	11.2	0.55
Positive anxiety screen (N and %)	47	16.5	79	16.4	0.96
EQ5D (mean and SD)	0.67	0.19	0.69	0.19	0.17
General health					
Smoking status (N and %)					0.58
Smoker or quit <1 year ago	19	6.7	34	7.0	

TABLE 3 (Continued)

	ESI (N = 285)		No procedure (N = 483)		p value
	Mean or N	SD or %	Mean or N	SD or %	
Opioid prescription prior 12-months (N and %)	61	21.4	99	20.5	0.77
Quan comorbidity score (N and %)					0.35
0	166	58.3	293	60.7	
1	66	23.2	88	18.2	
2	23	8.07	39	8.1	
3 or more	30	10.5	63	13.0	

Note: Abbreviations: EQ5D, EuroQol-5D; N, Number of patients; NRS, Numerical rating score (0 = no pain, 10 = worst pain imaginable); SD, Standard deviation; RMDQ, Roland-Morris disability questionnaire.

natura pragmatica dello studio rappresentano punti di forza in termini di generalizzabilità dei risultati. Il follow-up di 24 mesi fornisce informazioni uniche sugli effetti a lungo termine dell’ESI in più ambiti, inclusi dolore, funzionalità e qualità della vita. La mancanza di randomizzazione e di cieco limita la capacità di valutare pienamente l’efficacia comparativa dell’ESI rispetto al non ESI, sebbene l’abbinamento con punteggio di andamento riduca la probabilità di bias associati alla mancanza di randomizzazione. Il nostro approccio basato sul punteggio di andamento non è un sostituto degli studi clinici randomizzati. Tuttavia, per quanto a nostra conoscenza, non sono disponibili studi clinici randomizzati con follow-up a lungo termine per questa popolazione di pazienti. Poiché lo studio BOLD è stato progettato per riflettere la pratica clinica reale, i trattamenti e le tecniche non sono stati standardizzati, il che può aver introdotto fonti di variabilità non controllate. Non abbiamo ottenuto dati su alcune variabili cliniche, come l’uso di steroidi solubili vs. particolari, o i dosaggi somministrati. Sebbene improbabile, non possiamo escludere che farmaci o dosi differenti possano produrre risultati diversi. Abbiamo incluso nel gruppo ESI i pazienti che hanno ricevuto il trattamento entro sei mesi dalla visita iniziale. Questo è stato fatto per riflettere la pratica clinica, secondo cui l’ESI viene eseguito in tempi diversi per ragioni diverse, come tentativi prolungati di trattamenti conservativi o ritardi nell’accesso alle cure. Tuttavia, a causa di questo approccio, non abbiamo potuto includere il follow-up a tre mesi nell’analisi dei risultati con punteggio di tendenza impedendo la valutazione dell’effetto specifico a breve termine dell’ESI.

4.5 | Implicazioni

Nonostante l’uso diffuso, la pratica dell’ESI rimane oggetto di dibattito. Revisioni sistematiche e meta-analisi hanno mostrato un’efficacia a breve-medio termine per il dolore radicolare (Pinto et al., 2012; Chou et al., 2015; Bhatia et al., 2016; Sharma et al., 2017; Oliveira et al., 2020). Il presente studio ha mostrato miglioramenti a lungo termine dopo ESI, ma tali miglioramenti erano probabilmente dovuti a cause diverse dal trattamento stesso. I nostri risultati e le evidenze precedenti sollevano interrogativi sul bilancio tra benefici e rischi. I benefici a breve o medio termine possono essere significativi nei pazienti con alti livelli di dolore, disabilità e sofferenza correlata al dolore. Tuttavia, una recente revisione sistematica e meta-analisi focalizzata sulla rilevanza clinica dell’efficacia dell’ESI ha riscontrato che solo 4 su 17 studi rilevavano effetti clinicamente rilevanti, e la certezza delle prove era bassa o molto bassa (de Bruijn et al., 2021). In uno studio ampio sulla popolazione Medicare, il tasso (IC 95%) di eventi avversi spinali gravi probabilmente associati a ESI lombare è stato stimato in 5,1 (da 2,3 a 11,0) ogni milione (Eworuke et al., 2021). Oltre alle complicanze procedurali, è importante considerare gli effetti collaterali che possono derivare dall’assorbimento sistemico degli steroidi e dalla conseguente soppressione del cortisolo (Friedly et al., 2018). I risultati del nostro studio suggeriscono che gli adulti più anziani con nuovi episodi di cura per dolore lombare e all’arto inferiore difficilmente sperimentano benefici a lungo termine dall’ESI. Gli ope-

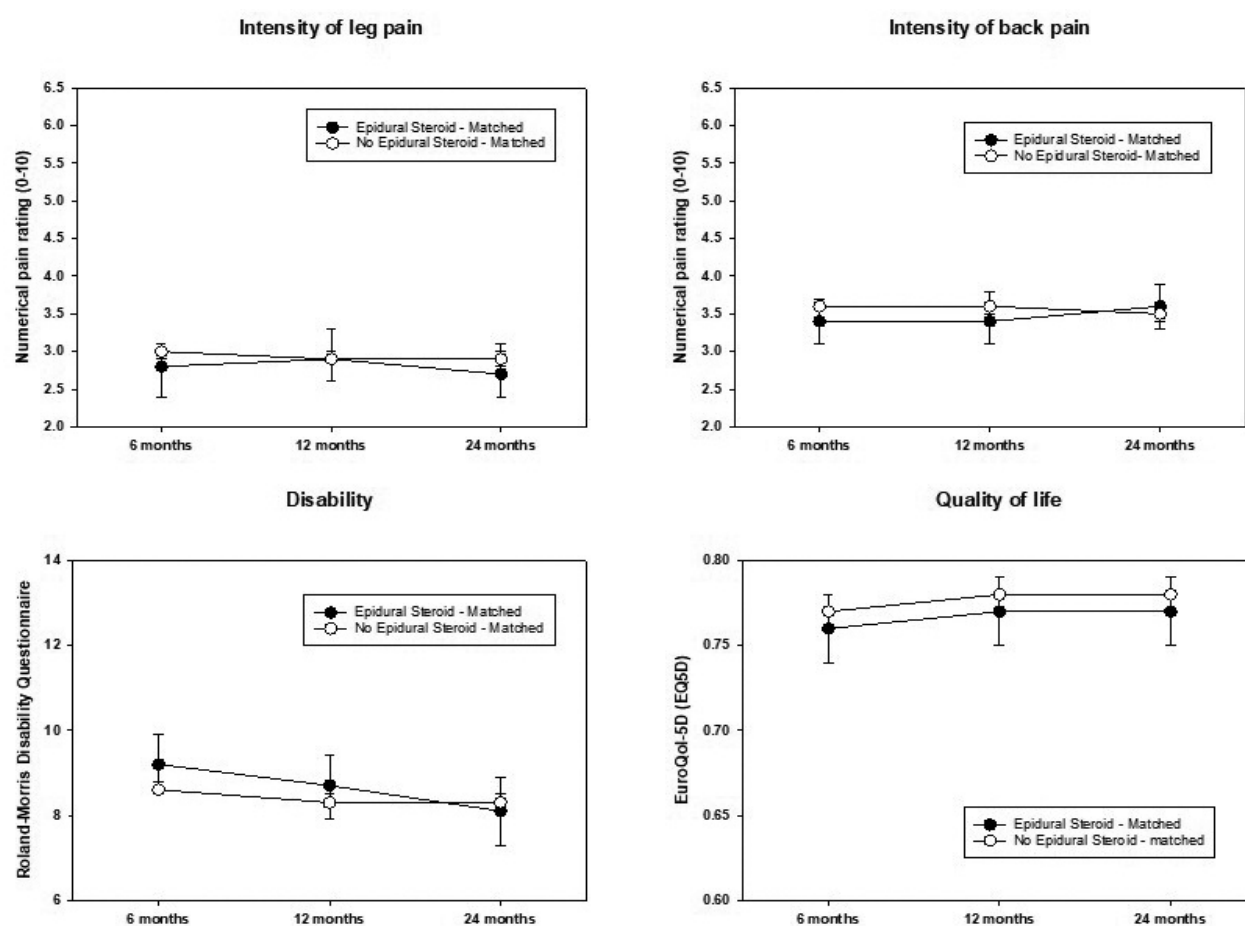


FIGURE 2 Trajectories of pain, disability and quality of life over 24 months in patients who received ESI ($n = 285$) and propensity score-matched patients who did not receive ESI or lumbar procedures ($n = 483$). Of the 295 ESI patients, 10 could not be matched. Error bars are 95% confidence intervals. To create the propensity score we used a model containing variables in the domains of sociodemographic characteristics, pain, function, psychosocial characteristics, quality of life, and health-related factors. Covariates in the generalized estimating equations model include assessment time (6, 12 and 24 months), interaction ESI-time, recruitment site, and variables in the domains of sociodemographic characteristics, pain, function, psychosocial characteristics, quality of life, and health-related factors. Leg pain difference between groups, $p = 0.267$; treatment by time interaction, $p = 0.387$. Back pain: difference between groups, $p = 0.612$; treatment by time interaction, $p = 0.212$. Disability: difference between groups, $p = 0.557$; treatment by time interaction, $p = 0.151$. Quality of life: difference between groups, $p = 0.184$; treatment by time interaction, $p = 0.917$

ratori sanitari possono considerare l'opportunità di informare i pazienti che possono migliorare nel lungo periodo, indipendentemente dall'uso dell'ESI. La base di evidenze per la pratica dell'ESI negli anziani trarrebbe grande beneficio da studi clinici randomizzati che determinino l'efficacia, l'efficacia comparativa e il valore dell'ESI come complemento alla cura multidisciplinare.

Traduzione a cura di Caterina Aurilio

Contributi degli autori

Michele Curatolo, Sean D. Rundell, Patrick J. Heagerty e Jeffrey G. Jarvik hanno definito i quesiti scientifici. Sean D. Rundell ha eseguito le analisi dei dati. Michele Curatolo ha redatto la bozza dell'articolo. I risultati sono stati discussi in diverse riunioni del gruppo di ricerca CLEAR, con la partecipazione di autori affiliati a CLEAR. Tutti gli autori hanno contribuito all'interpretazione dei dati e hanno commentato il manoscritto.

Informazioni sui finanziamenti

Sostenuto dal University of Washington Clinical Learning, Evidence And Research (CLEAR) Center for Musculoskeletal Research. CLEAR è supportato dal National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) del National Institutes of Health (numero di assegnazione P30AR072572). Lo studio è stato inoltre finanziato dall'Agenzia per la Ricerca e la Qualità dell'Assistenza Sanitaria (AHRQ) (1R01HS01922201 e 1R01HS022972-01).

Conflitto di interessi

Nessuno

ORCID

Michele Curatolo <https://orcid.org/0000-0003-4130-6826>

BIBLIOGRAFIA

- Austin, P. C. (2011). An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behavioral Research*, 46, 399– 424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>
- Bhatia, A., Flamer, D., Shah, P. S., & Cohen, S. P. (2016). Transforaminal epidural steroid injections for treating lumbosacral radicular pain from herniated intervertebral discs: A systematic review and meta- analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 122, 857– 870. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001155>
- Chou, R., Hashimoto, R., Friedly, J., Fu, R., Bougatsos, C., Dana, T., Sullivan, S. D., & Jarvik, J. (2015). Epidural corticosteroid injections for radiculopathy and spinal stenosis: A systematic review and meta- analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163, 373– 381. <https://doi.org/10.7326/M15- 0934>
- Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross, J. T., Jr., Shekelle, P., & Owens, D. K. (2007). Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the american college of physicians and the american pain society. *Annals of Internal Medicine*, 147, 478– 491. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17909209
- de Bruijn, T. M., de Groot, I. B., Miedema, H. S., Haumann, J., & Ostelo, R. (2021). Clinical relevance of epidural steroid injections on lumbosacral radicular syndrome- related symptoms: Systematic review and meta- analysis. *Clinical Journal of Pain*, 37, 524– 537. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000943>
- Docking, R. E., Fleming, J., Brayne, C., Zhao, J., Macfarlane, G. J., Jones, G. T., & Cambridge City over- 75s Cohort Study. (2011). Epidemiology of back pain in older adults: Prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 1645–1653. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker175>
- Dworkin, R. H., Turk, D. C., Farrar, J. T., Haythornthwaite, J. A., Jensen, M. P., Katz, N. P., Kerns, R. D., Stucki, G., Allen, R. R., Bellamy, N., Carr, D. B., Chandler, J., Cowan, P., Dionne, R., Galer, B. S., Hertz, S., Jadad, A. R., Kramer, L. D., Manning, D. C., ... Witter, J. (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: Impact recommendations. *Pain*, 113, 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.09.012>
- Eworuke, E., Crisafi, L., Liao, J., Akhtar, S., Van Clief, M., Racoosin, J. A., Wernecke, M., MaCurdy, T. E., Kelman, J. A., & Graham, D. J. (2021). Risk of serious spinal adverse events associated with epidural corticosteroid injections in the medicare population. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 46, 203– 209. <https://doi.org/10.1136/rapm- 2020- 101778>
- Friedly, J. L., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., Bauer, Z., Rothman, M. S., Suri, P., Hansen, R., Avins, A. L., Nedeljkovic, S. S., Nerenz, D. R., Akuthota, V., & Jarvik, J. G. (2018). Systemic effects of epidural steroid injections for spinal stenosis. *Pain*, 159, 876– 883. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001158>
- Ghai, B., Vadaje, K. S., Wig, J., & Dhillon, M. S. (2013). Lateral parasagittal versus midline interlaminar lumbar epidural steroid injection for management of low back pain with lumbosacral radicular pain: A double- blind, randomized study. *Anesthesia and Analgesia*, 117, 219– 227. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182910a15>
- Jarvik, J. G., Comstock, B. A., Bresnahan, B. W., Nedeljkovic, S. S., Nerenz, D. R., Bauer, Z., Avins, A. L., James, K., Turner, J. A., Heagerty, P., Kessler, L., Friedly, J. L., Sullivan, S. D., & Deyo, R. A. (2012). Study protocol: The back pain outcomes using longitudinal data (bold) registry. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13, 64. <https://doi.org/10.1186/1471- 2474- 13- 64>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2003). The patient health questionnaire-2: Validity of a two- item depression screener. *Medical Care*, 41, 1284– 1292. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.00000093487.78664.3C>
- Manchikanti, L., Sanapati, M. R., Soin, A., Manchikanti, M. V., Pampati, V., Singh, V., & Hirsch, J. A. (2020). An updated analysis of utilization of epidural procedures in managing chronic pain in the medicare population from 2000 to 2018. *Pain Physician*, 23, 111– 126.
- Nemeth, G. (2006). Health related quality of life outcome instruments. *European Spine Journal*, 15(Suppl 1), S44– S51. <https://doi.org/10.1007/s00586- 005- 1046- 8>
- NICE. (2016). Low back pain and sciatica in over 16s: Assessment and management. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/nice/ng59>.
- Oliveira, C. B., Maher, C. G., Ferreira, M. L., Hancock, M. J., Oliveira, V. C., McLachlan, A. J., Koes, B. W., Ferreira, P. H., Cohen, S. P., & Pinto, R. Z. (2020). Epidural corticosteroid injections for sciatica: An abridged cochrane systematic review and meta- analysis. *Spine*, 45, E1405– E1415. <https://doi.org/10.1097/BRS.00000000000003651>
- Pinto, R. Z., Maher, C. G., Ferreira, M. L., Hancock, M., Oliveira, V. C., McLachlan, A. J., Koes, B., & Ferreira, P. H. (2012). Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: A systematic review and meta- analysis. *Annals of Internal Medicine*, 157, 865– 877. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23362516>
- Roland, M., & Morris, R. (1983). A study of the natural history of back pain. Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low- back pain. *Spine*, 8, 141– 144. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6222486
- Sharma, A. K., Vorobeychik, Y., Wasserman, R., Jameson, J., Moradian, M., Duszynski, B., & Kennedy, D. J. (2017). The effectiveness and risks of fluoroscopically guided lumbar interlaminar epidural steroid injections: A systematic review with comprehensive analysis of the published data. *Pain Medicine*, 18, 239– 251. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw131>
- van der Gaag, W. H., Enthoven, W. T. M., Luijsterburg, P. A. J., van Rijkceversel- Scheele, J., Bierma- Zeinstra, S. M. A., Bohnen, A. M., van Tulder, M. W., & Koes, B. W. (2019). Natural history of back pain in older adults over five years. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 32, 781– 789. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2019.06.190041>
- Wu, A., March, L., Zheng, X., Huang, J., Wang, X., Zhao, J., Blyth, F. M., Smith, E., Buchbinder, R., & Hoy, D. (2020). Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: Estimates from the global burden of disease study 2017. *Annals of Translational Medicine*, 8, 299. doi:10.21037/atm.2020.02.175

Come citare l'articolo:

Curatolo, M., Rundell, S. D., Gold, L. S., Suri, P., Friedly, J. L., Nedeljkovic, S. S., Deyo, R. A., Turner, J. A., Bresnahan, B. W., Avins, A. L., Kessler, L., Heagerty, P. J., & Jarvik, J. G. (2022). Long- term effectiveness of epidural steroid injections after new episodes of low back pain in older adults. *European Journal of Pain*, 26, 1469–1480. <https://doi.org/10.1002/ejp.1975>