



Original

Evaluación económica del uso de condroitín sulfato y antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis. Datos del estudio VECTRA[☆]

 Carlos Rubio-Terrés y Grupo del estudio VECTRA[♦]

Health Value, Health Economics and Research Outcomes Consulting, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

 Recibido el 21 de mayo de 2009
 Aceptado el 2 de diciembre de 2009

Palabras clave:

 Condroitín sulfato
 Agentes antiinflamatorios no esteroideos
 Agentes antirreumáticos
 Artrosis
 Artrosis de rodilla
 Artrosis de cadera
 Costes

Keywords:

 Chondroitin sulphate
 Non-steroidal antiinflammatory drugs
 Antirheumatic drugs
 Osteoarthritis
 Knee osteoarthritis
 Hip osteoarthritis
 Costs

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio a) estima el coste medio de un paciente con artrosis tratado durante 6 meses con condroitín sulfato (CS) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y b) evalúa el impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud que causaría la disminución del consumo de AINE con la administración en monoterapia o conjunta de CS.

Material y método: Modelo de minimización de costes que comparó ambos tratamientos (asumiendo igualdad de eficacia), a las dosis y las pautas recomendadas, durante un período de seis meses. Los datos utilizados en el modelo se obtuvieron del estudio VECTRA, un estudio retrospectivo en el que se recogieron el consumo de recursos sanitarios de 530 pacientes con artrosis tratados con CS o AINE. La eficacia y la incidencia de efectos adversos se estimaron a partir del metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Se hicieron análisis de sensibilidad simples univariantes del caso básico.

Resultados: El coste semestral por paciente tratado con CS fue de 141 €, y de 182 € en el caso de los AINE. Esto significa que si durante los 3 próximos años el 5, el 10 y el 15% de los pacientes con artrosis tratados actualmente con AINE fueran tratados con CS, se generarían ahorros para el Sistema Nacional de Salud de más de 38,7 millones de euros durante este período. Además, por cada 10.000 pacientes tratados con CS en lugar de AINE se evitarían 2.666 efectos adversos gastrointestinales, de los que 90 serían graves. Los análisis de sensibilidad confirmaron la estabilidad del caso básico en todos los supuestos considerados.

Conclusiones: Comparado con los AINE, el CS es un tratamiento con menores costes y con mejor tolerancia gastrointestinal en el manejo de la artrosis.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study

A B S T R A C T

Objective: Our aim was to investigate: a) the average cost per patient with osteoarthritis treated with chondroitin sulfate compared with NSAIDs for 6 months and b) the possible impact that the reduction NSAID use due to monotherapy with or combined administration of chondroitin sulfate treatment may have on the budget of the Spanish National Health System.

Methods: A cost-minimization model compared both treatments (efficacy equivalence assumption), used at the recommended doses and regimens during a 6-month period. Data used in the model was obtained from the VECTRA study, a retrospective study of 530 patients with osteoarthritis treated with chondroitin sulfate or NSAIDs that was conducted to determine the consumption of health care resources. The efficacy and incidence of adverse events was estimated from meta-analysis based on randomized clinical trials. Univariate sensitivity analysis was performed for the base case scenario.

Results: The overall 6-month cost per patient given chondroitin sulfate was 141 € compared with 182 € when treated with NSAIDs. If during the forthcoming 3 years, 5%, 10%, and 15% of patients currently treated with NSAIDs would gradually be replaced by treatment with chondroitin sulfate, the expected savings for the Spanish National Health System during these 3 years would be over 38,700,000 €. In addition, 2,666 cases of gastrointestinal adverse events (including 90 serious adverse events) will have been avoided for every 10,000 patients treated with chondroitin sulfate instead of NSAID. Sensitivity analysis confirmed the strength of base-case in all scenarios.

[☆] VECTRA es la sigla de «Valoración Económica y Sanitaria de Condroitín Sulfato para el Tratamiento de la Artrosis».

[♦] El listado de investigadores del estudio VECTRA se muestra en el Anexo I.

 Correo electrónico: crubioterres@healthvalue.org

Conclusions: On the basis of these findings, chondroitin sulfate is a treatment for osteoarthritis with a lesser cost and better gastrointestinal tolerability compared with NSAIDs.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artrosis es una de las enfermedades reumáticas más frecuentes, que cursa con dolor, discapacidad física, dificultad en hacer las actividades cotidianas y, en consecuencia, disminuye la calidad de vida de los pacientes. El impacto económico y social de la enfermedad es sustancial, especialmente por la disminución en la calidad de vida del paciente, la pérdida de productividad y un incremento de los costes derivados del uso de recursos sanitarios¹⁻³. Teniendo en cuenta las tendencias demográficas actuales, el aumento y el envejecimiento progresivo de la población y que la artrosis aparece predominantemente en la población anciana, es de esperar que la prevalencia de la artrosis aumente y que, por tanto, tenga implicaciones no solo a nivel de la sociedad en general, sino también con respecto al futuro del sistema sanitario. Por tanto, el análisis de los costes generados por la artrosis es un asunto cada vez de mayor importancia, primeramente porque la enfermedad es una de las mayores causas de incapacidad, tanto temporal como permanente, y además por su alta prevalencia en España, que se estima en un 10,2% de la población general (intervalo de confianza del 95%: 7,9-12,5)⁴, datos que coinciden con los registrados en otros países industrializados⁵⁻⁸.

Los objetivos en el tratamiento de la artrosis son aliviar el dolor, mejorar la discapacidad física y retrasar en lo posible la progresión del daño estructural de las articulaciones afectadas. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el tratamiento base de la artrosis, particularmente en los estadios iniciales de la enfermedad, pero generalmente los AINE se asocian a efectos adversos (EA) clínicamente relevantes. Una encuesta realizada en el Reino Unido con médicos de medicina general y con pacientes a los que se les preguntó su perspectiva de la artrosis⁹, reveló que la cuarta parte de los entrevistados estaban descontentos con su tratamiento y otra cuarta parte opinaban que su dolor estaba insuficientemente controlado. Una cuarta parte de los pacientes, además del tratamiento recetado por su médico, tomaba medicamentos que no precisaban prescripción, principalmente paracetamol o ibuprofeno. La mayoría de los médicos entrevistados en el estudio (92%) dijo que la seguridad a nivel gastrointestinal de los AINE era un motivo de preocupación a la hora de prescribir estos fármacos, un 24% afirmó prescribir dosis bajas de AINE con la esperanza de controlar el dolor sin la aparición de EA gastrointestinales (EAGI). Por otra parte, solo el 20% de los pacientes artrósicos a los que se les había recetado un AINE lo seguía tomando después de un año, siendo la aparición de EA la causa principal para interrumpir el tratamiento¹⁰. Considerando que no se recomienda el uso de AINE durante períodos largos de tiempo, como sería el caso de la artrosis, y que el riesgo de toxicidad gastrointestinal aumenta en tratamientos prolongados¹¹, se han desarrollado estrategias terapéuticas alternativas al uso de AINE, como el condroitín sulfato (CS).

El CS es un importante componente estructural del cartílago y se clasifica dentro de los fármacos de acción lenta para el tratamiento sintomático de la artrosis, o *symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis* (SYSADOA), estando aprobado como medicamento en varios países de Europa y como nutracéutico en Estados Unidos, entre otros países. Numerosos estudios han mostrado los beneficios clínicos del CS en la disminución del dolor y en la mejora de la capacidad funcional, en la reducción del consumo de AINE o de paracetamol cuando se toman conjuntamente y su buena tolerabilidad, además de su efecto remanente o

carry-over tras la supresión del tratamiento¹². Las recomendaciones para el tratamiento de la artrosis basadas en las evidencias clínicas, publicadas por sociedades como la *European League Against Rheumatism*¹³ y la *Osteoarthritis Research Society International*¹⁴, certifican también la eficacia y la buena tolerabilidad del CS para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

El creciente coste de las terapias farmacológicas y sus EA ha motivado la demanda, cada vez mayor, de estudios económicos, especialmente los que comparan el coste de tratamientos con resultados similares (minimización de costes). A este respecto, realizar una evaluación económica que compare el CS con los AINE es pertinente y parece relevante para ampliar el conocimiento y maximizar el beneficio de los recursos sanitarios disponibles en el proceso para la toma de decisiones en el manejo de la artrosis. En un estudio medicoeconómico realizado en Francia¹⁵, la cantidad de AINE recetados se redujo en un 67% en los pacientes tratados con CS. El coste ocasionado por el CS se compensaba con una reducción en fisioterapia y con menos coprescripciones de fármacos gastroprotectores. En otro estudio observacional realizado en farmacias, el uso de AINE y de paracetamol disminuía significativamente en los pacientes que tomaban concomitantemente CS durante períodos largos de tiempo¹⁶. Otro estudio mostraba que el CS, usado por pacientes con artrosis durante más de 6 meses, inducía a una menor coprescripción de AINE comparados con los que usaban CS en períodos inferiores a 6 meses¹⁷. En un análisis farmacoeconómico realizado en España con diferentes tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la artrosis, el CS resultó ser un tratamiento con menores costes y mejor tolerancia gastrointestinal que el ibuprofeno, el diclofenaco sódico, el celecoxib o el rofecobix¹⁸. Por el contrario, el presente análisis económico se diseñó para evaluar el uso de AINE y de CS en el tratamiento de la artrosis, utilizando datos de consumo de recursos sanitarios reales obtenidos a partir de un estudio retrospectivo denominado VECTRA (Valoración Económica y Sanitaria de Condroitín Sulfato para el Tratamiento de la Artrosis). Tuvo los siguientes objetivos concretos: a) comparar el coste medio estimado de un paciente con artrosis tratado durante 6 meses con CS y con AINE, respectivamente, y b) determinar el posible impacto presupuestario que tendría la reducción del consumo de AINE debido a la administración conjunta de CS en el Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos

Diseño del estudio

A partir de un estudio retrospectivo en el que se comparó la eficiencia del tratamiento de la artrosis con CS o AINE (excluidos los inhibidores selectivos de la COX-2) o con la combinación de ambos tratamientos, se hizo un modelo farmacoeconómico, de minimización de costes (por tanto, partiendo de una asunción de similar eficacia), determinístico, mediante un árbol de decisiones (fig. 1), a las dosis y pautas recomendadas durante un período de seis meses (horizonte temporal). Este modelo simula la aparición de EA, en particular los gastrointestinales graves, así como las complicaciones derivadas de los tratamientos comparados. Las características del modelo farmacológico han sido descritas en estudios previamente publicados^{16,18,19}. En la rama del CS se incluyó el porcentaje de pacientes que, a partir de un tratamiento previo con AINE, pasaron a ser tratados con CS o con la combinación de CS más AINE. El árbol de decisiones se

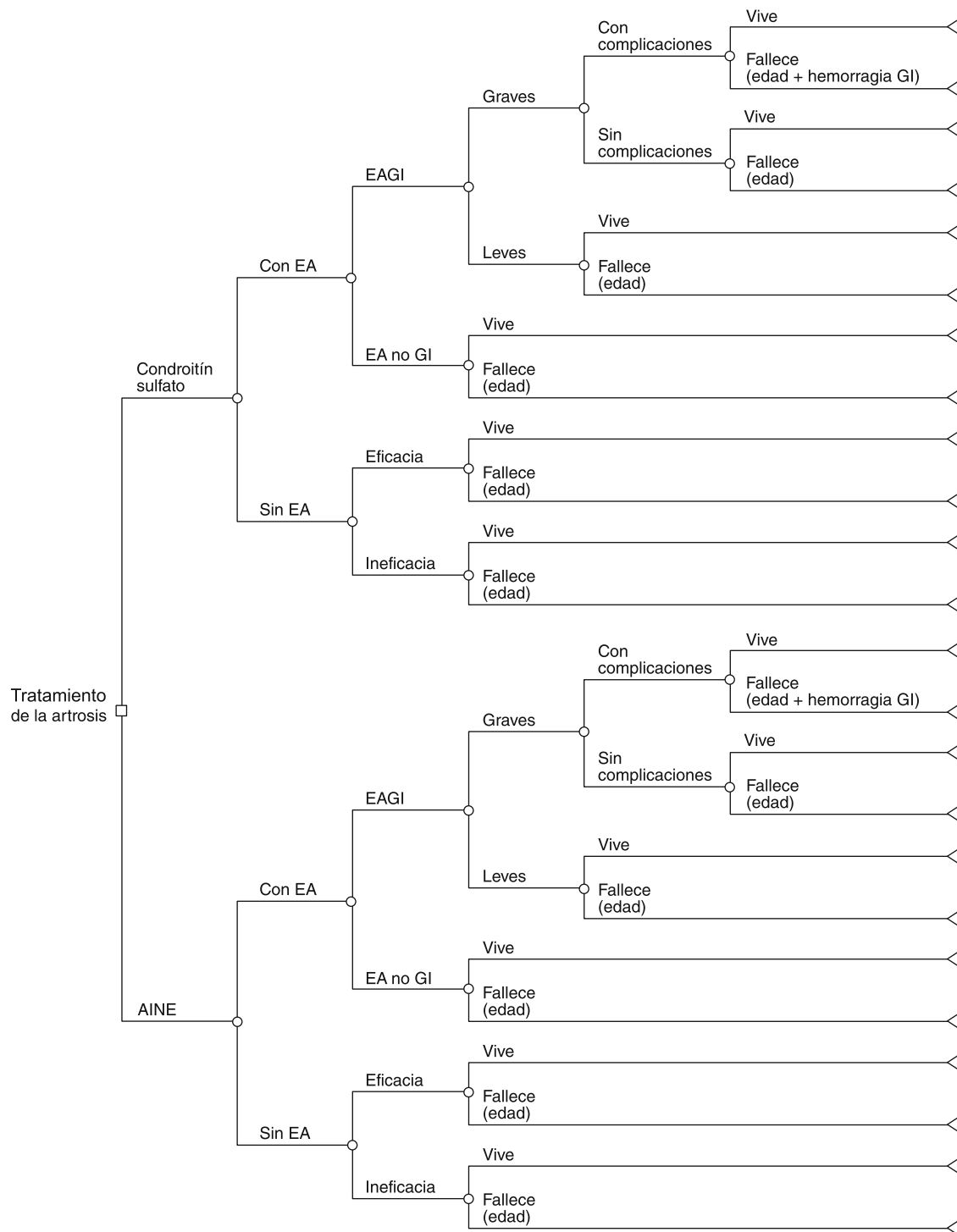


Figura 1. Árbol de decisiones del tratamiento de la artrosis y sus efectos con condroitín sulfato (CS) en comparación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Un 24,0 y un 25,4% de los pacientes cambiaron de tratamiento a CS o a la combinación de CS con AINE, respectivamente, por falta de eficacia de los AINE. EA: efectos adversos; EAGI: efectos adversos gastrointestinales; GI: gastrointestinal.

diseño con el programa TreeAge Pro 2006 Healthcare de TreeAge Software Inc (Williamstown, Massachusetts).

Perspectiva y horizonte temporal del estudio

El estudio se hizo desde la perspectiva del SNS, considerando sólo los costes directos sanitarios. El horizonte temporal considerado fue de seis meses.

Eficacia y efectos adversos

Se hizo un análisis de minimización de costes al considerar que el CS y los AINE tienen una eficacia clínica comparable. Esta asunción se basa en un ensayo clínico aleatorizado, el único disponible que comparó la eficacia del CS y diclofenaco sódico²⁰. Las probabilidades de eficacia clínica, los EA y de desenlace fatal a causa de la toxicidad durante los tratamientos con CS y AINE, simulados en el árbol de decisiones (tabla 1), se

Tabla 1
Probabilidades del árbol de decisiones del tratamiento de la artrosis y sus efectos con condroitín sulfato en comparación con antiinflamatorios no esteroideos

Ítem ^a	Tratamiento/ edad	Probabilidad media	Probabilidad mínima	Probabilidad máxima	Referencias
Porcentaje de pacientes con EA	CS ^b	0,0941	0,0705	0,1176	21
	AINE ^c	0,5396	0,5200	0,5594	30
Porcentaje de pacientes con EAGI	CS ^c	0,0685	0,0514	0,0856	21
	AINE ^c	0,5060	0,5058	0,5210	29
Tasas de eficacia	CS	0,78	0,60	0,95	22
	AINE	0,83	0,80	0,87	27
Porcentaje de pacientes con EAGI graves	CS ^d	0	0	0	21
	AINE ^c	0,0329	0,0246	0,0411	19
Porcentaje de complicaciones en pacientes con EAGI graves	CS ^d	0	0	0	21
	AINE ^c	0,0099	0,0074	0,0123	19
Mortalidad después de la 1.ª hemorragia GI	Todos	0,0430	0,0190	0,1100	19, 28
Mortalidad anual (ambos sexos) ^e	50 años	0,0064	0,0018	0,0046	31
	60 años	0,0073	0,0039	0,0106	31

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; EA: efectos adversos; EAGI: efectos adversos gastrointestinales; GI: gastrointestinal.

^a Las probabilidades de efectos adversos son las observadas o estimadas después de 6 meses de tratamiento.

^b Los valores máximos y mínimos son \pm 25% del valor medio. En otros casos, los valores máximo y mínimo corresponden al intervalo de confianza del 95%.

^c Los resultados combinados de todos los antiinflamatorios no esteroideos se estimaron, en el caso del efecto adverso gastrointestinal, los efectos adversos gastrointestinales graves y sus complicaciones se utilizó el promedio de los observados con naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno¹⁹.

^d De acuerdo con el metaanálisis de Leeb²¹ con condroitín sulfato en monoterapia, se describieron efectos adversos gastrointestinales leves (27 de 394 pacientes [6,85%], de los cuales 18 fueron epigastralgias, 7 diarreas y 2 estreñimiento). No se han descrito efectos adversos gastrointestinales graves ni infarto de miocardio con condroitín sulfato.

^e Tasa de mortalidad anual (para ambos sexos) en intervalos de edad de 44–54 y de 55–64 años, respectivamente, observada en el año 2000; el límite inferior corresponde a la tasa de mortalidad en mujeres y la superior corresponde a la tasa de mortalidad en hombres. Se ha considerado que la mortalidad a seis meses es la mitad de la de un año.

Tabla 2
Resultados del estudio VECTRA. Características clínicas y recursos utilizados de 530 pacientes con artrosis tratados con condroitín sulfato, antiinflamatorios no esteroideos y condroitín sulfato+antiinflamatorios no esteroideos

Datos	CS	AINE	CS+AINE
N (tratamiento actual)	n=233	n=234	n=63
Mujeres, %	73,39	76,07	80,95
Edad, años, media (DE)	59,29 (11,90)	63,12 (11,30)	62,03 (12,74)
Peso, kg, media (DE)	72,40 (10,78)	73,38 (11,29)	74,04 (14,24)
Tiempo desde el diagnóstico, años, media (DE)	3,92 (3,87)	4,56 (4,28)	4,56 (4,28)
Localizaciones afectadas, media (DE)*	1,70 (0,89)	1,91 (1,01)	2,35 (1,19)
Intensidad del dolor, % de pacientes			
Leve	19,82	6,11	1,75
Moderado	61,26	68,56	68,42
Grave	18,92	25,33	29,82
Tratamiento previo con AINE, % de pacientes	51,50	–	42,86
Razones para el cambio de tratamiento de AINE a CS o CS+AINE, % de pacientes			
EA (todos)	28,33	–	23,80
EAGI	24,03	–	20,63
Otros EA	6,44	–	3,17
Falta eficacia	24,03	–	25,40
Agentes gastroprotectores, % de pacientes	17,2	73,9	63,5
Uso de recursos debido a los EA leve-moderado relacionados con el tratamiento previo con AINE, % de pacientes			
Tratamiento farmacológico	18,88	–	15,87
Visitas adicionales	16,74	–	14,29
Admisión hospitalaria	0,00	–	1,60

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; EAGI: efecto adverso gastrointestinal.

* Localizaciones: rodilla, cadera, hombro, mano, otras.

obtuvieron de ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en la literatura médica^{20–28} por la *Food and Drug Administration*²⁹, la *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*¹⁹ y el *National Institute for Clinical Excellence*³⁰. La tasa anual de mortalidad por sexo y por edad se obtuvo del Centro Nacional de Epidemiología³¹.

Análisis de minimización de costes

La estimación de los costes del tratamiento de la artrosis con CS o con AINE se hizo mediante la identificación y la

cuantificación de los recursos sanitarios que conllevan y, posteriormente, asignando a esos recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con artrosis que se tratara con CS o con AINE.

La «utilización de recursos sanitarios» se determinó mediante i) las probabilidades de aparición de EA, obtenidos de la revisión sistemática de la bibliografía, y ii) las probabilidades de cambio de tratamiento de AINE a CS o a la combinación de ambos, debido a EA o a falta de eficacia, así como el uso de recursos debido a los EA leves-moderados y el consumo de fármacos gastroprotectores que se obtuvieron del estudio VECTRA, cuyos resultados no han sido previamente publicados.

El estudio VECTRA fue un estudio retrospectivo, diseñado para estimar el porcentaje de pacientes con artrosis que tomaban CS junto con AINE y el consumo de recursos asociados a la disminución de estos últimos por el uso concomitante de CS. En el estudio VECTRA se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con artrosis diagnosticada radiográficamente en cualquier articulación y que estuvieran siendo tratados con CS o con AINE. Para evitar sesgos, la selección de los pacientes se realizó de manera sistemática, tal y como se describe a continuación: por ejemplo, supongamos que un centro disponía de 30 pacientes con artrosis en tratamiento con AINE, estos debían ordenarse por su número de historia de menor a mayor, del 1 al 30. Para elegir el primer caso, se calcularía una constante de muestreo al azar (por ejemplo, $k=n/5$), siendo n los 30 pacientes indicados. Por tanto, el primer paciente sería el número 6 ($30/5=6$). Al número obtenido se le sumaría sucesivamente la constante de muestreo (k) hasta completar el tamaño muestral establecido. Por ejemplo, el segundo caso con AINE sería el 12 ($6+6$), el tercero sería el 18 ($12+6$), el cuarto sería el 24 ($18+6$) y el quinto sería el 30 ($24+6$).

Un total de 53 médicos, tanto de hospital como de atención primaria de toda España, con experiencia en el tratamiento de la artrosis aceptaron participar en el estudio. Se solicitó a cada médico participante en el estudio que revisara la historia clínica de 10 pacientes, 5 tratados con CS y 5 con AINE. Para cada paciente, el médico completó un cuestionario con los siguientes datos: datos demográficos y clínicos, tratamientos farmacológicos previos y actual, razones para cambiar la terapia a CS, consumo de recursos debido a EA leves-moderados y la coprescripción de agentes gastroprotectores.

Respecto a los «costes unitarios», el coste de los tratamientos de los EA causados por la terapia utilizada se determinó de acuerdo con el sistema de clasificación de los grupos relacionados por el diagnóstico (tabla 3). Los costes de los tratamientos de los EA gastrointestinales leves-moderados, incluyendo náuseas, vómitos, dispepsia, pirosis, dolor epigástrico y abdominal, diarrea, estreñimiento y úlcera péptica no complicada, se obtuvieron del estudio de Tarricone et al³². Respecto a los EA que no eran gastrointestinales y para obtener un coste estimado conservador, solamente se consideró la utilización de recursos en el tratamiento de la urticaria aguda en atención primaria³³. Además, se

calculó el coste semestral debido a la falta de eficacia de ambos tratamientos usados en monoterapia, lo cual implicaría una visita médica extraordinaria al médico de familia/especialista. Con este propósito, se consultó a un panel de nueve expertos clínicos el porcentaje de pacientes que consideraban podían recibir la combinación de ambos tratamientos cuando la monoterapia no era efectiva. Según su opinión, entre un 27–58% de los pacientes tomarían CS y AINE en combinación. La dosis y la duración máxima y mínima de los tratamientos durante 6 meses se obtuvieron de los datos del estudio VECTRA.

Los costes de adquisición de los tratamientos se obtuvieron a partir de la base de datos del medicamento³⁴. Los demás costes unitarios se estimaron a partir de una base de datos de costes sanitarios españoles³⁵. Sólo se consideraron los costes médicos directos. Los costes unitarios y los costes semestrales estimados con CS y con AINE se resumen en la tabla 3. Todos los costes se expresan en euros del año 2007.

Con estos datos, se calculó el impacto presupuestario que tendría la reducción del uso de AINE con CS para el SNS.

Caso básico

Para el «caso básico» del estudio se estableció una edad del paciente de 50 años, una duración del tratamiento de 6 meses, que el 50,6% de los EA con AINE fueran gastrointestinales²⁹ y se aplicaron los valores medios de las probabilidades y de los costes; sólo se consideraron los costes directos sanitarios.

Análisis de sensibilidad

Para comprobar la estabilidad de los resultados del caso básico y la consistencia de las estimaciones efectuadas se hizo un «análisis de sensibilidad» simple univariante en el que se consideraron los siguientes escenarios: i) los cálculos se hicieron con los valores mínimos o máximos, tanto de las probabilidades como de los costes; ii) se consideró que el 80,2% de los EA de los AINE son gastrointestinales, conforme a lo observado en el estudio VECTRA; iii) se consideraron pacientes de 60 años, y iv) se consideró que en el caso de ineficacia de la monoterapia con CS o con un AINE pasarían a ser tratados con la combinación de CS y

Tabla 3

Costes unitarios y costes por proceso estimados (euros, 2007) después de 6 meses de tratamiento de la artrosis

Recurso	Coste unitario (€)	Valores considerados	Coste semestral (€)	Referencias
Fármacos, dosis (formato)				
CS por 400 mg (60)	19,37	–	116,22	34
AINE ^a	–	–	56,64	34
Visita de reumatología (1)	43,11	–	–	
Hospitalización en el servicio de reumatología (1 día)	382,15	–	–	35
EAGI grave con complicaciones ^b	–	Mínimo	1.598	35
		Medio	2.916	35
		Máximo	5.227	35
				35
EAGI grave sin complicaciones ^b	–	Mínimo	944	35
		Medio	1.917	35
		Máximo	3.082	35
EAGI leve-moderado ^c	–	–	203	32
Otros EA no gastrointestinales ^d	–	–	105	33

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; EA: efectos adversos; EAGI: efecto adverso gastrointestinal.

^a Coste calculado a partir de las tasas de utilización de antiinflamatorios no esteroideos en 129 pacientes del estudio retrospectivo (ibuprofeno, diclofenaco, aceclofenaco, meloxicam, naproxeno, piroxicam, indometacina, dexketoprofeno, dexibuprofeno, ketorolaco y lornoxicam).

^b Con complicaciones se consideró un coste promedio de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) 174 (hemorragia gastrointestinal con complicaciones), 176 (úlcera péptica con complicaciones) y 180 (obstrucción gastrointestinal con complicaciones). Sin complicaciones se consideró el coste promedio de los GRD 175 (hemorragia gastrointestinal sin complicaciones) y 181 (obstrucción gastrointestinal sin complicaciones).

^c Utilización de recursos estimados a partir de los datos españoles del estudio de Tarricone et al³².

^d Coste estimado a partir de la utilización de recursos en el tratamiento de la urticaria aguda en atención primaria³³.

AINE entre un mínimo del 27% y un máximo del 58% de los pacientes.

Resultados

Estudio VECTRA

El estudio VECTRA incluyó a 530 pacientes con artrosis de toda España. La mayoría de los pacientes (65,3%) presentaron un dolor de intensidad moderada y el dolor del 23% de los pacientes fue de intensidad grave. Un total de 233 pacientes recibieron CS, 234 recibieron AINE y los 63 pacientes restantes tomaron CS más AINE conjuntamente para el tratamiento de su artrosis.

El 28,3 y el 23,8% de los pacientes cambiaron el tratamiento a CS o a la combinación de CS y AINE por la aparición de EA causados por los AINE (el 24,0 y el 20,6% tuvieron EAGI, respectivamente). Un 24,0 y un 25,4% de los pacientes cambiaron de tratamiento a CS o a la combinación de CS más AINE, respectivamente, por falta de eficacia de los AINE. El 17,2, el 63,5 y el 73,9% de los pacientes que tomaban CS, la combinación de CS y AINE más AINE solo, respectivamente, tomaban concomitantemente un agente gastroprotector (tabla 2).

Análisis de minimización de costes

De acuerdo con el «caso básico» del modelo, en una cohorte hipotética de 10.000 pacientes con artrosis tratados con CS en lugar de AINE se podría evitar un total de 2.266 EAGI (de los que 90 serían graves) (tabla 4).

El coste semestral de un paciente tratado con CS fue de 141 € comparado con los 182 € en el caso de un paciente tratado con AINE (tabla 5). Los análisis de sensibilidad confirmaron la

Tabla 4

Estimación de los efectos adversos que se evitarían en una cohorte de 10.000 pacientes con artrosis después de 6 meses de tratamiento con condroitín sulfato en comparación con antiinflamatorios no esteroideos. Caso básico

EA	CS	AINE	Casos evitados
Gastrointestinales	64	2.730	2.666
Gastrointestinales graves	0	90	90

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; EA: efectos adversos.

Tabla 5

Coste de 6 meses de tratamiento de un paciente con artrosis con condroitín sulfato o con antiinflamatorios no esteroideos (euros, 2007)

Escenarios	CS	AINE	Diferencia de costes ^a
Costes medios ^b	141 €	182 €	-41 €
Costes mínimos ^b	141 €	173 €	-32 €
Costes máximos ^b	141 €	193 €	-52 €
Probabilidades mínimas ^c	154 €	176 €	-22 €
Probabilidades máximas ^c	130 €	189 €	-59 €
80,2% de los EA de los AINE son gastrointestinales ^d	141 €	207 €	-66 €
Edad de 60 años ^e	141 €	182 €	-41 €
Rescate mínimo con CS+AINE (27%)	140 €	182 €	-42 €
Rescate máximo con CS+AINE (58%)	143 €	183 €	-40 €

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; EA: efectos adversos.

^a Los resultados negativos indican un ahorro con condroitín sulfato, los resultados positivos indican un ahorro con los antiinflamatorios no esteroideos.

^b Los resultados obtenidos que utilizan los valores medios de las probabilidades y los costes unitarios constituyen el caso básico del análisis; los valores mínimos y máximos, el análisis de sensibilidad.

^c Valores de la tabla 2.

^d Resultados del estudio retrospectivo VECTRA.

^e Edad de 50 años en el caso básico del análisis.

estabilidad del caso básico en todos los supuestos considerados (tabla 5). Asumiendo una disminución teórica del consumo de AINE como consecuencia del tratamiento conjunto con CS, del 5, el 10 y el 15% en los próximos 3 años, respectivamente, se generarían al cabo de estos tres años ahorros para el SNS Español de más de 38,7 millones de euros (tabla 6, fig. 2).

Discusión

De acuerdo con los resultados del estudio VECTRA, y partiendo de una asunción de similar eficacia de los tratamientos comparados, tomada a partir del resultado del único ensayo clínico comparativo disponible²⁰; el CS parece ser un tratamiento con menores costes y mejor tolerancia gastrointestinal para la artrosis que los AINE. A este respecto, es importante destacar las consecuencias de los fracasos por falta de eficacia o por la toxicidad de los AINE. De hecho, el 56,7% de los pacientes tratados con CS inició la terapia en sustitución del tratamiento con AINE; en el 54,4% de los casos, la sustitución del AINE se debió a EA (la mayoría a problemas gastrointestinales); el 69,5% de los pacientes con EA relacionados con el uso de AINE necesitaron consultas médicas adicionales, con un promedio de 2,2 consultas extras por paciente y, finalmente, el tratamiento con AINE fue asociado a un mayor uso concomitante de gastroprotectores (74%) en comparación con los pacientes tratados con CS (17%).

Los resultados del presente estudio corroboran los obtenidos previamente en un análisis farmacoeconómico español publicado en el año 2004 con un modelo similar¹⁸. Sin embargo, el consumo de recursos sanitarios se ha obtenido de un estudio retrospectivo con 530 pacientes españoles con artrosis, reforzando la fiabilidad de los resultados obtenidos.

En la valoración de los resultados del presente estudio debemos tener en cuenta las posibles limitaciones de este. En primer lugar, debe recordarse que se hizo una asunción fundamental para el planteamiento y el diseño del modelo: la relativa a la igualdad de eficacia de los tratamientos comparados. A nuestro juicio, esta suposición es la más plausible teniendo en cuenta los resultados del único estudio comparativo entre CS y diclofenaco sódico²⁰. Para intentar minimizar la variabilidad de las estimaciones efectuadas, a cada valor medio (de probabilidad de toxicidad o de coste) se le asignaron sus correspondientes valores mínimo y máximo (intervalo de confianza del 95%: $0 \pm 25\%$ del valor medio) para evaluar las posibles repercusiones de los valores extremos sobre las suposiciones del caso básico. Por

Tabla 6

Análisis del impacto presupuestario de la prescripción de condroitín sulfato en lugar de antiinflamatorios no esteroideos en el tratamiento de la artrosis para el Sistema Nacional Español de Salud

Ítem	Valor	Referencia
Premisas del análisis		
N.º de unidades de AINE prescritas en España (año 2006)	41.179.000	33
Porcentaje estimado de prescripciones en artrosis (año 2006)	46,5	33
N.º estimado de unidades de AINE prescritas en artrosis (año 2006)	19.148.235	Calculado
N.º estimado de dosis por unidad de medicamento prescrita	20 (30; 40)	33
N.º promedio de dosis prescritas en el SNS (año 2006)	574.447.050	Calculado
N.º estimado de dosis de AINE por paciente y día	1-2	Estudio VECTRA
N.º estimado de dosis de AINE por paciente y año	365-730	Calculado
N.º estimado de pacientes tratados con AINE por artrosis (SNS)	786.914-1.573.828	Calculado
Porcentaje estimado de sustitución de AINE por CS en artrosis		
Año 1	5	Estimado
Año 2	10	Estimado
Año 3	15	Estimado
N.º valorado de pacientes estimados tratados con CS en sustitución de AINE		
1-2 dosis de AINE/día	39.346-78.691	Calculado
Año 1	78.691-157.383	Calculado
Año 2	118.037-236.074	Calculado
Año 3		
Resultados del análisis		
Coste medio anual del tratamiento de un paciente con artrosis (€)		
AINE	364	Calculado
CS	282	Calculado
Coste actual estimado por tratamiento de la artrosis con AINE (SNS) (€)		
	572.873.222	Calculado
Coste proyectado con la sustitución de AINE por CS (SNS) (€)		
Año 1	566.420.530	Calculado
Año 2	559.967.837	Calculado
Año 3	553.515.144	Calculado
Coste neto (ahorros para el SNS) al 3.º año (€)		
	38.716.157	Calculado

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CS: condroitín sulfato; SNS: Sistema Nacional de Salud.

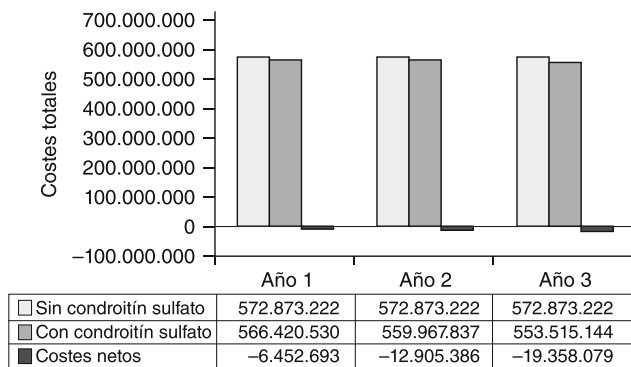


Figura 2. Resultados del análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la prescripción de condroitín sulfato en lugar de antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la artrosis.

otra parte, debe tenerse en cuenta que la limitada duración de los ensayos clínicos solamente permitió una simulación fiable de los resultados a corto plazo (6 meses), por lo que no fue posible detectar efectos relevantes de los tratamientos sobre la supervivencia a largo plazo.

El estudio VECTRA no se diseñó para detectar EA, por lo que este dato se obtuvo de revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en la literatura médica²⁰⁻²⁸, así como de los realizados por la *Food and Drug Administration*²⁹, la *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment*¹⁹ y el *National Institute for Clinical Excellence*³⁰. Se asumió que la población del estudio VECTRA sería similar a la población general analizada en los metaanálisis, teniendo en cuenta el proceso de selección de los pacientes y la amplia distribución de los investigadores en el territorio nacional.

Finalmente, una debilidad del estudio reside en el hecho de que la asunción de similar eficacia del CS y de los AINE está basada en un solo ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó su eficacia con la del diclofenaco sódico²⁰.

De acuerdo con los resultados del presente modelo, el CS resulta ser un tratamiento de la artrosis con menores costes y mejor tolerancia gastrointestinal que los AINE. La disminución del consumo de AINE con el cotratamiento con CS podría generar ahorros para el SNS de más de 45 millones de euros al cabo de tres años y, lo que es más importante, por cada 10.000 pacientes tratados con CS en lugar de AINE se evitarían 2.666 EAGI, de los que 90 serían graves.

Otros estudios han puesto de manifiesto que el uso de CS para el tratamiento sintomático de la artrosis disminuye el consumo de AINE, con la consiguiente reducción de los posibles EA asociados a estos¹⁵⁻¹⁷. Es de particular interés el estudio de Lagnaoui et al¹⁶, en el que se observó que la reducción en el consumo de AINE está relacionada con la duración del tratamiento con CS, siendo mayor en los pacientes que usaban CS en períodos de tiempo prolongados. Este resultado fue corroborado en el estudio de Taieb et al¹⁷, en el que se constató que el tratamiento prolongado con CS reduce no solamente las coprescripciones de AINE y analgésicos, sino también la duración de estos tratamientos. El estudio VECTRA destaca las consecuencias, tanto sanitarias como económicas, de los fracasos por falta de eficacia o por toxicidad de los AINE, así como la reducción de la incidencia de EA y los ahorros que estarían asociados a la utilización de CS en sustitución de los AINE.

Los resultados del presente estudio deberían ser confirmados en un ensayo clínico pragmático y aleatorizado que comparase directamente la eficacia, la tolerancia y la utilización de recursos sanitarios con las diferentes alternativas terapéuticas para el tratamiento de la artrosis³⁶. Mientras tanto, según los resultados obtenidos, puede afirmarse que CS es un tratamiento de la artrosis

con menores costes y mejor tolerancia gastrointestinal que los AINE.

Anexo I. Listado de los investigadores del estudio VECTRA

Álvarez de Cienfuegos Rodríguez, A. Reumatólogo. Hospital Vega Baja. Orihuela. Alicante.

Amigo Díaz, ME. Reumatóloga. Hospital Xeral-Calde. Lugo.

Bernad Pineda, M. Reumatólogo. Hospital Universitario de la Paz. Madrid

Cansino Muñoz-Repiso, D. Traumatólogo. Hospital NISA Sevilla-Aljarafe. Sevilla.

Caracuel Ruiz, MA. Reumatólogo. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Centelles Portella, M. Reumatóloga. Hospital de Mataró. Barcelona.

Cifuentes Albeza, A. Rehabilitador. Hospital General de Elda. Alicante.

Conesa Mateos, A. Reumatóloga. Hospital Universitario Sagrat Cor. Barcelona.

Corts Giner, JR. Reumatólogo. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Cowalinsky Millan, JM. Reumatólogo. Instituto de Reumatología Dr. Cowalinsky. Barcelona.

De Prada Espinel, JJ. Rehabilitador. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

De Toro Santos, FJ. Reumatólogo. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña.

Del Castillo Montalvo, MR. Reumatóloga. Hospital de Guadalajara. Guadalajara, Madrid.

Gálvez Muñoz, J. Reumatólogo. Hospital General Universitario José María Morales Meseguer. Murcia.

Giménez Basallote, S. Médico de Familia. Centro de Salud del Limonar. Málaga.

Girona Quesada, E. Reumatólogo. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

González Gómez, ML. Reumatóloga. Hospital del Escorial. El Escorial, Madrid.

González Puig, L. Reumatóloga. Hospital Universitario la Fe. Valencia.

Haro Martínez, JP. Rehabilitador. Hospital San Agustín. Linares. Jaén.

Hernández del Río, A. Reumatóloga. Hospital Arquitecto Marcide/Novoa Santos. Ferrol. A Coruña.

Hidalgo Santiago, JC. Médico de Familia. Centro de Salud San Telmo. Jerez de la Frontera. Cádiz.

Juan Mas, A. Reumatólogo. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca.

Juanes de la Peña, A. Médico de Familia. Centro de Salud Santa Marta de Tormes. Salamanca.

Medrano San Ildefonso, M. Reumatóloga. Clínica Quirón. Zaragoza.

Mengíbar Torres, FJ. Reumatólogo. Grup Policlínic. Barcelona.

Molés Gimeno, JD. Medicina del Deporte. Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón. Castellón.

Möller Parera, I. Reumatóloga. Instituto Poal de Reumatología/Hospital Platón. Barcelona.

Monfort Faure, J. Reumatólogo. Hospital del Mar. Barcelona.

Nacher Miguel, F. Rehabilitador. Vallès Rehabilitació. Sabadell, Barcelona

Núñez Iglesias, LA. Médico de Familia. Centro de Salud Esteiro, Esteiro. A Coruña.

Oñate García, D. Rehabilitador. Centro de Salud Leioa. Vizcaya.

Pallarés Oros, B. Traumatólogo. Clínica Girona. Girona.

Paredes González Albo, S. Reumatóloga. Hospital Sant Joan de Reus, Tarragona.

Reneses Cesteros, S. Reumatóloga. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Riestra Noriega, JL. Reumatólogo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Rodríguez Heredia, JM. Reumatólogo. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid.

Roig Vilaseca, D. Reumatólogo. SAP Baix Llobregat Centre. Cornellà de Llobregat, Barcelona.

Román Ivorra, JA. Reumatólogo. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Rosas Romero, A. Reumatólogo. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria.

Salom Terradez, JR. Rehabilitador. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Sánchez Castaño, JM. Rehabilitador. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Sánchez Nieva, G. Reumatólogo. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Soler Gutierrez, T. Traumatólogo. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid.

Sufrate Simón, D. Traumatólogo. Hospital San Millán. Logroño.

Torre Alonso, JC. Reumatólogo. Hospital Monte Naranco. Oviedo.

Trabado Vila, MC. Médico de Familia. Centre d'Espécialitats Numància. Barcelona.

Trigueros Carrero, JA. Médico de Familia. Consultorio de Cuerva. Toledo.

Vivanco Panadero, JC. Traumatólogo. Hospital La Princesa. Madrid.

Bibliografía

- Rabenda V, Manette C, Lemmens R, Mariani AM, Struvay N, Reginster JY. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol.* 2006;33:1152-8.
- Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: A comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17:255-63.
- Leardini G, Salaffi F, Caporali R, Canesi B, Rovati L, Montanelli R, Italian Group for Study of the Costs of Arthritis. Direct and indirect costs of osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:699-706.
- Fernández-López JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L, Behalf of the EPISER Study Group. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:324-32.
- Badley EM, Crotty M. An international comparison of the estimated effect of the aging of the population on the major cause of disablement, musculoskeletal disorders. *J Rheumatol.* 1995;22:1934-40.
- Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, Aslanidis SI, Georgountzos AI, Kaziolas GO, et al., ESORDIG Study Group. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol.* 2006;33:2507-13.
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Prevalence and burden of osteoarthritis: Results from a population survey in Norway. *J Rheumatol.* 2008;35:677-84.
- Roux CH, Saroux A, Mazieres B, Pouchot J, Morvan J, Fautrel B, et al., KHOALA Osteoarthritis Group. Screening for hip and knee osteoarthritis in the general population: Predictive value of a questionnaire and prevalence estimates. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1406-11.
- Crichton B, Green M. GP and patient perspectives on treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin.* 2002;18:92-6.
- Scholes D, Stergachis A, Penna PM, Normand EH, Hansten PD. Nonsteroidal antiinflammatory drug discontinuation in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1995;22:708-12.
- Bjorndal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: Meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2004;329:1317.
- Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: Critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1303-8.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al., Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-55.

14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15: 981–1000.
15. Conrozier T. Chondroitin sulfates (CS 4&6): Practical applications and economic impact. *Presse Med.* 1998;27:1866–8.
16. Lagnaoui R, Baumevielle M, Bégaud B, Pouyanne P, Maurice G, Depont F, et al. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: A pharmacy-based observational study in France. *Thérapie.* 2006;61:341–6.
17. Taieb C, Huichard C, Didier L, Roche R, Labed D, Myon E. Osteoarthritis: Chondroitin sulfate long term utilization reduces consumption of coxibs, NSAIDs and analgesics. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:483.
18. Rubio-Terrés C, Möller Parera I, Tomás Campeny E, Vergés Milano J. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la artrosis con condroitín sulfato en comparación con AINE. *Atenc Farm.* 2004;6:15–27.
19. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost-effectiveness of celecoxib and rofecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. Technology report n.º 23.
20. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1996;23:1385–91.
21. Eugenio-Sarmiento RM, Manapat BHD, Salido EO. The efficacy of chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7:S35.
22. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:205–11.
23. McAlindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000;283:1469–75.
24. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, et al. Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007;146:580–90.
25. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: A comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;164: 1514–22.
26. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, De Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: A one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12:269–76.
27. Kamath CC, Kremers HM, Vanness DJ, O'Fallon WM, Cabanela RL, Gabriel SE. The cost-effectiveness of acetaminophen, NSAIDs, and selective COX-2 inhibitors in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Value Health.* 2003;6:144–57.
28. Moreno A, Vargas E, Soto J, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of the use of celecoxib for the treatment of osteoarthritis. *Gac Sanit.* 2003;17:27–36.
29. US Food and Drug Administration. VIOxx gastrointestinal safety [consultado 31/7/2008]. Disponible en: http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/vioxx_deardoc.pdf.
30. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). TA27 Osteoarthritis and rheumatoid arthritis-COX II inhibitors: Guidance [consultado 31/7/2008]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/coxiifullguidance.pdf>.
31. Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por causa, sexo y grupo de edad (1996–2005) [consultado 31/7/2008]. Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/anexos/ww9201_ed_cau_tasa.htm.
32. Tarricone R, Martelli E, Parazzini F, Darbà J, Le Pen C, Rovira J. Economic evaluation of nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis in France, Italy and Spain. *Clin Drug Investig.* 2001;21:453–7.
33. Aso K. Lesiones eritematosas y escamosas de la piel. En: Guía de actuación en atención primaria. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; 2002. p. 562–70.
34. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Base de datos del medicamento [consultado 31/7/2008]. Disponible en: www.portalfarmacom.com.
35. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios. Versión 2.2. Barcelona: SOIKOS; 2005.
36. Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: A pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Res & REg Affairs.* 1998;15: 209–23.