

# Il consumo di risorse sanitarie per la cura dell'osteartrosi

## *Sanitary costs of osteoarthritis*

G. Leardini<sup>1</sup>, M.T. Mascia<sup>2</sup>, S. Stisi<sup>3</sup>, G. Sandri<sup>2</sup>, M. Franceschini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisione di Reumatologia, Azienda USL 12 Veneziana, Venezia; <sup>2</sup>Servizio e Cattedra di Reumatologia, Policlinico Universitario, Modena;

<sup>3</sup>U.O.S.D. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera "G. Rummo", Benevento

### SUMMARY

*Musculoskeletal disorders are the first cause of disability and the second cause of permanent disablement in Italy. Osteoarthritis is the most frequent rheumatic disease and affects about 4 million Italians. In spite of that, data concerning social costs are lacking.*

*On account of this lack we measured sanitary costs of 314 patients suffering from osteoarthritis. A retrospective, prevalence-based multicentric study was performed using a bottom-up approach. The study period was 12 months and referred to 1999.*

*Eight percent of patients didn't take any drug for the treatment of osteoarthritis; NSAIDs were prescribed to 86.9% of patients, analgesics to 29.9%, chondroprotective drugs to 7.6%, and gastroprotective drugs to 36.9%.*

*Total sanitary costs came to 455 € / patient / year: 122 € were spent on diagnostics, 293 € on therapy and 40 € on management of drug-related gastropathy.*

*Since the costs of anti-inflammatory drugs came to 30 € we calculated iatrogenic cost factor of 2.3.*

*Moreover, the study supplied interesting informations about prescriptive habits, which differ in Italy from international guidelines for the medical treatment of OA, about patient management, because of hospitalization, which by itself absorbs 1/3 of resources, and about physiotherapy, which costs twice as much as pharmacological therapy.*

*At last, data analysis gave the cue for suggestions on changing patients' management.*

Reumatismo, 2001; 53(3):316-322

### INTRODUZIONE

La continua crescita dell'attesa di vita comporta un aumento delle patologie dell'anziano, quali le malattie reumatiche (MR), che, per il loro carattere di cronicità, sono diventate un problema sociale di primaria importanza anche in Italia. Queste, infatti, colpiscono più di 5 milioni di persone e rappresentano la prima causa di inabilità temporanea (1) e la seconda di invalidità permanente riconosciute nel nostro Paese (2). Fra tutte le patologie articolari e del connettivo l'artrosi (OA) è la più frequente e interessa almeno 4 milioni di italiani, con una prevalenza che tende ad aumentare

ogni anno in rapporto diretto con l'età media della popolazione (3).

A fronte di un problema di tale rilevanza mancano però dati epidemiologici certi e quanto finora noto sui costi di malattia non deriva dall'esame di contesti clinici, ma è il risultato di indagini secondo una metodica top-down, basate su rilievi statistici di campioni non sempre certamente rappresentativi delle patologie in esame.

Questo lavoro vuole essere un contributo a colmare tali lacune ed analizza i consumi sanitari del trattamento dell'OA, con particolare riferimento alla spesa farmaceutica.

### METODI

Il nostro lavoro ha considerato i consumi di risorse sanitarie assorbite dalla cura dell'OA a varia localizzazione, rilevati tramite un'indagine retro-

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianni Leardini

Via Rosa 24, 30171 Mestre (VE)

E-mail: leardini@shineline.it

spettiva di prevalenza con riferimento al periodo gennaio-dicembre 1999.

Lo studio multicentrico, attuato secondo una metodica bottom-up, ha interessato le Unità Operative di Reumatologia di Benevento, Modena e Venezia, quali campioni distribuiti sull'intero territorio nazionale.

Per limitare il bias di selezione della casistica, i dati dei pazienti inclusi nella ricerca sono stati rilevati dal Medico di Medicina Generale (MMG) tra i propri assistiti nel 60% dei casi e dallo specialista della struttura reumatologica di riferimento nel rimanente 40% dei casi.

La diagnosi di OA delle mani, delle anche e delle ginocchia è stata formulata in base ai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) (4-6), mentre per le altre localizzazioni era richiesto, oltre alla presenza di una sintomatologia dolorosa, il riscontro delle manifestazioni radiografiche della malattia.

Ad ogni paziente, consecutivamente osservato negli ambulatori, è stato somministrato un questionario atto alla rilevazione di dati socio-demografici, clinici e del consumo delle risorse sanitarie per la cura della malattia.

In particolare sono stati valutati:

- età e sesso;
- attività lavorativa ed eventuali esenzioni dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie;
- malattie concomitanti correlate e non all'OA e al suo trattamento;
- consumo di risorse sanitarie, con riferimento a:
  - spese per farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi, condroprotettori, gastroprotettori ed altri farmaci (analgesici, miorilassanti, ecc.) comunque assunti in relazione all'OA;
  - spese per la diagnostica strumentale dell'OA e delle manifestazioni collaterali conseguenti al trattamento dell'OA e per le visite specialistiche e del MMG;
  - spese per la fisioterapia;
  - spese per l'acquisto degli ausili;
  - numero e diagnosi dei ricoveri in regime ordinario (RO) e di day hospital (DH) a causa dell'OA.

Per la valorizzazione delle risorse si sono considerati i costi commerciali dei farmaci, i costi delle prestazioni diagnostiche e fisioterapiche secondo il Tariffario Nazionale (7), il costo unitario della visita del MMG nella misura di 5,94 € quale risultante del rapporto tra la spesa riferita dal Ministero della Sanità per la medicina generale convenzionata e il numero di visite prestate dai MMG secondo le stime della FIMMG (Federazione Italia-

na dei Medici di Medicina Generale), il costo delle visite in regime libero-professionale e le spese per l'acquisto degli ausili secondo quanto riferito dal paziente ed il costo dei RO e dei DH secondo le tariffe del Ministero della Sanità (8).

Le diverse voci di spesa sono state computate in Euro, sia come media dell'intero campione osservato (Costo per paziente), sia come media tra i soli pazienti che realmente avevano utilizzato una determinata risorsa sanitaria (Costo per user).

## RISULTATI

### *Caratteristiche del campione*

La casistica è risultata composta da 314 pazienti (239 donne e 75 uomini) dell'età media di 65,7 anni (range 34-89).

Nella maggioranza dei casi si trattava di pensionati (151), seguiti per frequenza da casalinghe (91) e da persone occupate in diverse attività lavorative (71), mentre in un solo caso era stata riconosciuta una condizione di invalidità permanente a seguito dell'OA. In rapporto a tali condizioni socio-demografiche il 56,4% dei pazienti era esente dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie.

Il 67,5% dei pazienti era affetto anche da altre malattie: 107 da forme cardiovascolari, 4 da dismetabolismi, 14 da pneumopatie, mentre altri 111 casi presentavano patologie diverse.

Si è rilevato anche che 89 pazienti avevano sofferto di una sintomatologia a carico delle prime vie del digerente: di questi ben 87 (27,7%) avevano attribuito in parte o tutta la responsabilità del danno all'assunzione di farmaci.

La malattia artrosica aveva una durata media di 13,3 anni (range 1-40).

In 99 pazienti la localizzazione era monoarticolare ed interessava la colonna nel 34% dei casi, il ginocchio nel 32%, la mano nel 19%, l'anca nel 12% ed altra sede nel rimanente 2% dei casi. Le forme poliarticolari presentavano una localizzazione a carico della colonna in 148 pazienti, delle ginocchia in 140, delle mani in 133, dei piedi in 63, delle anche in 60 e di altre sedi in 48 casi.

### *Spesa farmaceutica per la terapia medica dell'OA*

Il costo totale della terapia medica dell'OA è costituito dalle spese per FANS, corticosteroidi, condroprotettori ed altri farmaci, quali gli analgesici e i miorilassanti (Tab. I).

I FANS sono stati assunti da 271 (86,3%) pazienti, per un periodo medio di 64 giorni nell'arco dell'anno so-

**Tabella I** - Spesa farmaceutica per l'OA.

	<i>FANS</i>	<i>Corticosteroidi</i>	<i>Condrotettori</i>	<i>Altri farmaci</i>
Numero di users	271 (86,3%)	8 (2,5%)	24 (7,6%)	94 (29,9%)
Costo per user	34,62	17,34	64,78	32,44
Giorni di cura per user	64,3	38,6	72,8	37,9
Costo per paziente	29,88	0,44	4,95	9,71
Giorni di cura per paziente	55,5	1	5,6	11,3

lare e una spesa di quasi 35 €. Qualora si considerino la durata del trattamento e la spesa sulla media dell'intero campione i valori si riducono rispettivamente a 56 giorni ed a poco meno di 30 € pro capite.

I *corticosteroidi* sono stati prescritti a 8 (2,5%) pazienti, che li hanno assunti mediamente per 39 giorni, con una spesa di circa 17 €. La spesa nell'ambito di tutta la popolazione artrosica risulta, in rapporto all'uso limitato di questi farmaci, inferiore a 0,5 € pro capite.

I *condrotettori* sono stati utilizzati tanto per via orale che per via intrarticolare e sono stati prescritti a 24 (7,6%) pazienti. I farmaci sono stati somministrati mediamente per 73 giorni o, limitatamente ai prodotti assunti per os, per un periodo medio di 87 giorni, con un costo di quasi 65 € per user. Similmente a quanto osservato per la terapia steroidea, il costo pro capite tra tutti i malati artrosici è nettamente inferiore ed ammonta a meno di 5 €.

I *miorilassanti* e gli *analgesici*, sono stati assunti da 94 (29,9%) pazienti con una spesa per user di poco superiore ai 32€ e per paziente artrosico di quasi 10 €.

### **Spesa farmaceutica per la gastroprotezione**

La prevenzione e il trattamento delle manifestazioni collaterali a carico dell'apparato digerente indotte dall'uso di FANS hanno determinato un costo aggiunto alla terapia dell'OA (Tab. II).

Nel nostro campione 116 (36,9%) pazienti facevano uso di gastroprotettori: di questi il 75% erano in trattamento per la presenza di una sintomatologia,

**Tabella II** - Spese per la gastroprotezione.

	<i>Gastroprotettori</i>
Numero di users	116 (36,9%)
Costo per user	83,95
Giorni di cura per user	99,9
Costo per paziente	31,01
Giorni di cura per paziente	36,9

mentre il 25% assumeva il farmaco a scopo profilattico. L'analisi dei dati a nostra disposizione ha dimostrato che l'utilizzo dei gastroprotettori si protraeva anche oltre il periodo dell'assunzione dei FANS che lo avevano indotto, per una durata media per user di 100 giorni e una spesa di 84 € l'anno. Quando la media del consumo delle risorse venga calcolata includendo anche i pazienti che non assumono i gastroprotettori, i costi risultano ancora elevati e pari a 31 € per malato artrosico.

### **Spesa farmaceutica globale per la terapia medica dell'OA**

Nell'insieme dei casi esaminati 289 (92%) pazienti hanno assunto, nell'arco dell'anno, almeno un farmaco per la cura dell'OA, con una spesa di poco più di 48 € per user, che si riduce a meno di 45 € pro capite, quando il computo è fatto sull'intera popolazione artrosica (Tab. III).

**Tabella III** - Spesa farmaceutica globale.

	<i>Spesa per la terapia medica dell'OA</i>	<i>Spesa per la gastroprotezione</i>	<i>Spesa farmaceutica globale</i>
Numero di users	289 (92%)	116 (36,9%)	289 (92%)
Costo per user	48,4	83,95	82,09
Costo per paziente	44,54	31,01	75,56

**Tabella IV** - Costo della diagnostica.

	Diagnostica dell'OA	Diagnostica delle gastropatie	Visite	Costo totale diagnostica
Numero di users	207 (65.9%)	10 (3.2%)	311 (99%)	313 (99.7%)
Costo per user	54.04	269.26	87.35	131.13
Costo per paziente	35.62	8.58	86.52	130.72

Quando si consideri invece la spesa farmaceutica globale, comprensiva anche della spesa per gastroprotezione attuata in 116 casi, il costo per ciascuno dei 289 pazienti che avevano seguito una terapia medica è risultato pari a 82 €. La stessa spesa globale suddivisa, invece, tra tutti i pazienti osservati si riduce a circa 76 € pro capite per anno.

### Costi della diagnostica

Il malato artrosico assorbe risorse per la diagnostica tanto della malattia articolare quanto delle patologie indotte dal suo trattamento. In entrambi i casi le voci di spesa sono costituite dalla diagnostica di laboratorio, dalla diagnostica strumentale e dal ricorso all'assistenza medica dello specialista e del MMG (Tab. IV).

Nell'arco dell'anno, 207 (65.9%) malati erano ricorsi ad accertamenti miranti a definire la malattia articolare, con una spesa media di 54 € per user e di quasi 36 € pro capite nella totalità del campione.

Il numero di pazienti che avevano invece richiesto un accertamento diagnostico per una gastropatia indotta dal trattamento dell'artrosi si è limitato a 10 (3,2%) casi, con una spesa per singolo soggetto di circa 269 €. Ad un costo tanto elevato, ha contribuito l'ospedalizzazione di un paziente che aveva presentato manifestazioni collaterali particolarmente gravi. Se si considera, infatti, il consumo medio di queste risorse nell'ambito di tutta la popolazione artrosica il valore è contenuto ed è inferiore a 9 € pro capite.

Trecentoundici (99%) pazienti avevano fatto ricorso a visite mediche almeno una volta: mediamente era stato richiesto l'intervento di uno specialista 1,9 volte e del proprio MMG in 3,2 occasioni, con una spesa, praticamente sovrapponibile tra user e pro capite, di circa 87 €.

Un solo paziente non era mai ricorso, nell'arco dell'anno solare, al medico o aveva espletato una qualsiasi indagine, per cui ciascuno dei 313 (99,7%) malati di OA aveva speso per la diagnostica globalmente 131 €.

**Tabella V** - Altri costi.

	Fisioterapia	Ausili	Ricoveri
Numero di users	156 (49.7%)	25 (8%)	16 (5.1%)
Costo per user	182.48	51.29	3025.73
Costo per paziente	90.66	4.1	154.18

### Altri costi

Le spese per la fisioterapia, per l'acquisto di ausili e i costi di ospedalizzazione assorbono una parte notevole delle risorse per la cura dell'artrosi (Tab. V).

La fisioterapia era stata praticata da 156 (49,7%) pazienti ed è risultata essere una voce di spesa importante. Per ciascun paziente affetto da OA si è calcolato un costo di quasi 91 €, cifra che si raddoppia quando il computo viene effettuato per singolo user.

La spesa per l'acquisto degli ausili è invece nel complesso contenuta ed ammonta a poco più di 4 € pro capite tra tutti i malati artrosici e a circa 51 € quando si consideri la media per ciascuno dei 25 (8%) acquirenti.

L'ospedalizzazione è infine un altro capitolo importante di spesa e nella nostra casistica si è resa necessaria per 16 (5,1%) pazienti, che hanno complessivamente usufruito di

15 ricoveri in RO e di 3 in DH. Dei 14 pazienti ospedalizzati in RO 3 sono stati sottoposti ad interventi di artroprotesi: ciò ha contribuito ad elevare la spesa media per user fino a quasi 3026 €, equivalente a circa 154 € pro capite nell'ambito dell'intera popolazione artrosica.

### Consumo globale di risorse sanitarie

Il consumo globale di risorse sanitarie per la cura del malato artrosico può essere, in alternativa, considerato la sommatoria di tre categorie di spesa:

- spese per la terapia della malattia articolare *sensu strictu*: farmaci, fisioterapia, ospedalizzazione e acquisto di ausili;
- spese per la diagnosi della stessa malattia arti-

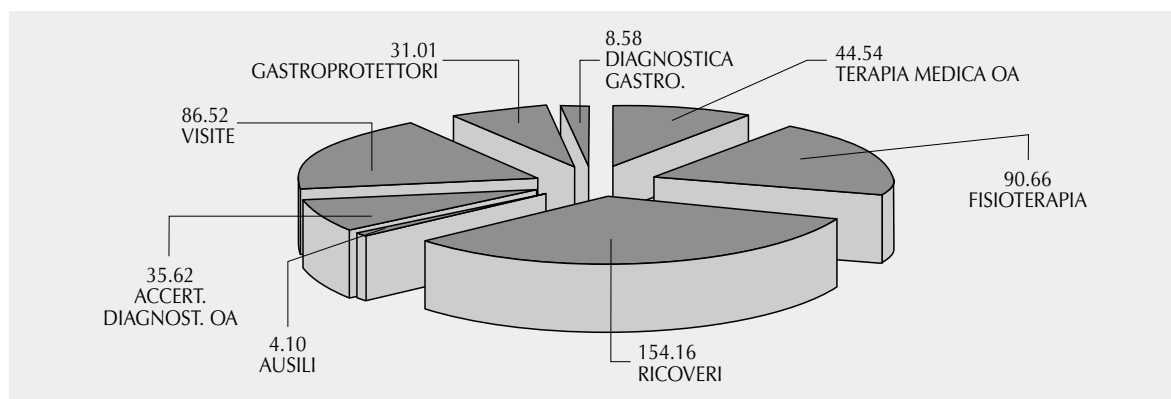


Figura 1 - Suddivisione dei costi sanitari dell'OA.

colare *sensu strictu*: diagnostica di laboratorio e strumentale e visite mediche;

- spese per la gastroprotezione, a difesa dei danni indotti dalla terapia medica dell'OA: farmaci e diagnostica di laboratorio e strumentale.

Poiché il 99,7% dei pazienti esaminati ha fatto comunque ricorso all'assistenza sanitaria nel periodo di osservazione, il computo di costo di ciascuna di queste voci si può calcolare come somma dei singoli costi pro capite della media dei malati artrosici (Fig. 1).

La terapia della malattia articolare costa quindi mediamente 293.46 €, la sua diagnosi 122.14 € e la prevenzione e terapia della gastropatia indotta 39.59 € a malato artrosico, con un consumo globale di risorse sanitarie pari a 455.19 € l'anno.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio, che mirava alla rilevazione del consumo di risorse sanitarie da parte di una popolazione artrosica residente in 3 diverse aree territoriali, ci ha consentito di valutare, sia alcuni caratteri socio-demografici e clinici del malato artrosico, sia gli strumenti diagnostici e terapeutici utilizzati dal MMG e dallo specialista reumatologo per la cura dell'OA.

I dati da noi rilevati confermano quanto già riportato in letteratura circa la comorbilità, la cui dimensione può trovare spiegazione, per quanto concerne le malattie cardiovascolari (34,1% dei pazienti), nell'età avanzata dei pazienti artrosici e, per quanto concerne la patologia dell'apparato digerente (27,7% dei pazienti), nel rischio iatrogeno che comporta l'utilizzo degli antinfiammatori.

Circa la terapia sintomatica dell'OA, quando si

consideri la bassa percentuale di malati che fa uso di analgesici, è evidente che, in Italia, i comportamenti prescrittivi non tengono conto delle linee guida dell'ACR (9). La grande maggioranza dei nostri pazienti, infatti, fa uso di FANS per controllare le riacutizzazioni dolorose dell'OA, che si presenterebbero, richiedendo l'intervento prescrittivo del MMG, circa 3 volte l'anno e avrebbero una durata media di 2-3 settimane.

Sempre dall'analisi dei dati sulla terapia medica si può dedurre che i condroprotettori non sono, in genere, utilizzati in maniera corretta: la loro somministrazione per via orale, infatti, quand'anche riservata ad una piccola parte della popolazione artrosica, viene continuata per un periodo di tempo troppo breve per potersi attendere dei risultati probanti.

Circa l'utilizzo della gastroprotezione la frequenza con cui viene attuata sembra essere adeguata alla prevalenza ed al rischio delle manifestazioni iatrogene, ma la scelta delle categorie di farmaci e la lunga durata dei trattamenti sono tali da determinare una spesa eccessiva, se rapportata a quanto osservato in altre Nazioni (10-12). Infatti, l'indice di costo iatrogeno, dato dal rapporto tra la somma del costo della terapia con antinfiammatori e dei costi della gastroprotezione rispetto al solo costo della terapia con antinfiammatori, è risultato nel nostro campione pari a 2,3, con un valore che non si discosta molto da quanto già calcolato in precedenti studi nazionali (13, 14). Tale fenomeno non può trovare spiegazione solo in un particolare rischio di gastropatia nella nostra popolazione, ma è lecito supporre che sia frutto di più cause, non ultima una inappropriata abitudine prescrittiva della profilassi. Un capitolo di spesa che viene spesso sottovalutato è quello della diagnostica della malattia, che as-

sorbe più di 1/4 delle risorse. In questo caso la maggior parte delle spese è destinata alle visite e fra queste, in particolare, alle visite specialistiche, che costituiscono il 78% di questa voce. In questo senso potrebbe essere orientato un programma di risparmio di spesa, attraverso un invio più mirato del malato artrosico dal MMG alla medicina specialistica.

Non stupisce che più del 50% dei malati artrosici ricorra a pratiche fisioterapiche, ma è interessante rilevare che queste assorbono quasi il 20% delle risorse destinate alla cura della malattia. Considerando quindi la rilevanza economica di tali terapie ci parrebbe opportuno che anche queste, al pari della terapia farmacologica, venissero sottoposte a verifiche di validità e ad un attento bilancio costo-efficacia.

Ma la voce di spesa che più di ogni altra richiama l'attenzione è l'ospedalizzazione, alla quale è riservato 1/3 delle risorse. La prima considerazione sull'argomento riguarda il tipo di ricoveri, che risultano frequenti e solo in pochi casi sono finalizzati ad un intervento chirurgico. Considerando poi

che il costo di un ricovero è sempre comunque elevato, riteniamo che questa pratica trovi difficilmente giustificazione solo per somministrare una terapia medica o praticare un programma fisioterapico. Ciò soprattutto alla luce del riscontro di un costo annuo che, in questi pazienti, è quadruplicato rispetto alla media. In conclusione, se si dovesse ritenere necessaria una riduzione degli investimenti nella cura dell'OA è probabilmente in questa direzione che si potrebbe intervenire senza togliere assistenza al malato artrosico. Un ripensamento della gestione dell'OA potrebbe, per altro, diventare a breve una necessità, quando si consideri la necessità di contenere la spesa sanitaria e che la prevalenza della malattia artrosica è in continuo aumento in rapporto al progressivo invecchiamento della popolazione.

### Ringraziamenti

Si ringrazia la *Fidia s.p.a.* – Abano Terme (PD) che, nelle persone di *Michael O'Regan*, *Piera Parenzan*, *Lucia Beinat* e *Simonetta Piva*, ha promosso questo studio.

### RIASSUNTO

Il consumo di risorse sanitarie è stato calcolato su 314 pazienti artrosici. L'indagine retrospettiva multicentrica, attuata secondo una metodica bottom-up, ha considerato le spese sostenute nel 1999.

Il costo sanitario è risultato pari a 455 € pro capite l'anno, dei quali 122 € per la diagnostica, 293 € per la cura e 40 € per la gestione della gastropatia indotta.

Lo studio ha fornito anche interessanti informazioni sulle abitudini prescrittive, che non si adeguano in Italia alle linee guida internazionali, e sulla gestione del malato artrosico, con un ricorso all'ospedalizzazione che da solo assorbe 1/3 delle risorse, e alle pratiche fisioterapiche, nelle quali si investe il doppio che nella terapia farmacologica.

**Parole chiave:** Costi, artrosi, gastroprotezione.

**Key words:** Costs, osteoarthritis, gastroprotective drugs.

### BIBLIOGRAFIA

1. Marsico A. Malattie reumatiche: impatto nel mondo del lavoro del 2000. Atti del III Congresso Nazionale del Collegio dei Reumatologi Ospedalieri – Terme di Telesse (BN) 9-11 dicembre 1999; 73-8.
2. Ciocci A. L'assistenza reumatologica alle soglie del terzo millennio – Introduzione Riv It Biol Med 1998; 18(supp.2): 15-6.
3. Olshansky SJ, Cassel CK. Implications of the accrual of chronic nonfatal conditions in very elderly persons. In Osteoarthritis. Public health implications for an aging population. Hamerman D Ed. – John Hopkins University Press Baltimore & London 1997; 15-22.
4. Altman R, Alarcon G et al. The American College of Rheumatology criteria of classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1601-10.
5. Altman R, Alarcon G et al. The American College of Rheumatology criteria of classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505-14.
6. Altman R, Asch E et al. The American College of Rheumatology criteria of classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-49.
7. Ministero della Sanità. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del SSN e relative tariffe, 1997.
8. Ministero della Sanità. Descrizione della casistica e in-

- dicatori di attività – Anno 1997. Descrizione dell'attività degli istituti di ricovero e cura. Anno 1997 (Versione DRG 10) – Ricoveri per acuti – Regime ordinario.
9. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.
  10. Bloom BS. Cost of treating arthritis and NSAID-related gastrointestinal side-effects. *Aliment Pharmacol Therap* 1988; 25: 131-9.
  11. Rahme E, Joseph L et al. Costs of NSAID-related gastroprotective drugs, medical interventions and hospitalisation. *Rheumatology* 1998; 27 (suppl.2): 171.
  12. Walan A, Wahlqvist P. Pharmacoeconomics aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (Suppl.1): S79-S88.
  13. Ciocci A, Buratti L et al. Aggiornamento del costo assistenziale per alcune malattie reumatiche in Italia. *Farmacoeconomia* 1997; 4: 5-12.
  14. Leardini G. Dimensioni e costi degli effetti indesiderati FANS-indotti nel paziente affetto da artrosi in Italia. *Reumatismo* 2000; 52: 223-33.