

Actualización: Uso de Biológicos en enfermedades reumáticas, ¿Qué sabemos sobre ello?...

Beatriz Ubeira Bao; Marta Isabel Méndez Fabeiro; Nicolás Carbone Gromás; Catarina Morado González; Iria González Lema; María Teresa Ferreiro Serrano; Enrique Nieto Pol; Francisco Javier Maestro Saavedra; María Jesús Freiría Tato.

Grupo de Trabajo de Patología Osteoarticular e Infiltraciones de la AGAMFeC

Cad Aten Primaria
Año 2014
Volume 20
Páx. 133

INTRODUCCIÓN

Definidos por la Agencia Europea del Medicamento, los fármacos biológicos, son aquellos que se elaboran por biotecnología, a partir de células cultivadas de bancos celulares, siendo diseñados para actuar selectivamente sobre una diana terapéutica considerada importante en el proceso patogénico de la enfermedad. Estos novedosos fármacos han sido los principales avances en el ámbito de la Reumatología, sufriendo un cambio radical en el tratamiento y pronóstico de las enfermedades inflamatorias en los últimos 10 años.

FAME "CLÁSICOS"

TRATAMIENTOS ANTERIORES A LA TERAPIA BIOLÓGICA

Las enfermedades reumáticas afectan a más del 10% de la población y su tratamiento es complejo, dado que requiere un manejo multidisciplinario. La piedra angular del tratamiento es la instauración temprana de fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad (FAME).

Aunque los antiinflamatorios no esteroideos proporcionan un alivio sintomático, los agentes que en estudios controlados han demostrado capacidad para enlentecer o detener la progresión de enfermedades reumáticas como la Artritis Reumatoide, son los FAME, entre los que cabe destacar por su eficacia clínica, rapidez de acción, influencia en la evolución de las lesiones radiológicas y tolerabilidad, el metotrexate, la sulfasalazina y la leflunomida.

La mayor parte de los FAME no biológicos no se han desarrollado para el tratamiento específico de la AR y su uso en esta enfermedad ha sido empírico. Se caracterizan por modular la respuesta del sistema inmunológico con un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido.

El metotrexate es un análogo estructural del ácido fólico con un efecto antiproliferativo por su acción sobre el metabolismo de las purinas y las pirimidinas. Se han descrito múltiples mecanismos de acción que

explican su efecto en la AR, y por su comodidad de administración y favorable perfil de seguridad se ha convertido en el patrón oro del tratamiento de la AR de inicio y la base de la mayor parte de tratamientos combinados.

FAME-BIOLÓGICOS

TIPOS E INDICACIONES EN REUMATOLOGÍA

Este tipo de fármacos ejercen su efecto bloqueando citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina-1, interleuquina-6) o moléculas de superficie implicadas en la activación y las señales de reconocimiento intercelular (CD20 en los linfocitos B, CD80 y CD86 en los linfocitos T). Los pacientes que se beneficiarán de estos fármacos son aquellos que no han respondido a los FAME tradicionales o con problemas de toxicidad derivados del uso de los mismos. Podemos clasificarlos en 5 grupos en función de su mecanismo de acción:

- 1 Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa: Etanercept (ETN, aprobado por la FDA para AR en 1998), Infliximab (IFX, aprobado por FDA para AR en 1999), Adalimumab (ADA), Golimumab (GOL), Certolizumab (CTZ).
- 2 Antagonistas de la Interleukina 1: Anakinra (ANA).
- 3 Anticuerpo monoclonal anti CD20: Rituximab (RTX).
- 4 Proteína de fusión moduladora de la actividad de las células T: Abatacept (ABA).
- 5 Antagonista de interleukina 6: Tocilizumab (TOZ).

La indicación fundamental de estos agentes son las artropatías inflamatorias crónicas, entre ellas se incluyen la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica (APs) y la espondilitis anquilopoyética (EA).

Otras entidades en las que también se emplean son: Artritis Idiopática Juvenil, Osteoporosis, Vasculitis, Lupus, Enfermedades inflamatorias intestinales.

1.1. Artritis Reumatoide:

El padecimiento de esta enfermedad origina una notable morbilidad e impacto sobre el sistema osteoarticular además de presentar un mayor riesgo de mortalidad por episodios cardiovasculares, infecciosos y neoplásicos (especialmente neoplasias linfoides). El exceso de mortalidad en la AR severa ha sido comparado con el de la enfermedad coronaria de 3 vasos o con el estadio IV del linfoma de Hodking.

En estudios controlados de pacientes con AR y respuesta insuficiente al tratamiento convencional con FAME (principalmente MTX), los tres anti-TNF, especialmente cuando se combinan con MTX, son superiores a ese fármaco usado en monoterapia, tanto desde el punto de vista de la actividad clínica como de la progresión radiológica. Además, estudios controlados en pacientes con AR de inicio han demostrado que el tratamiento precoz con cualquier anti-TNF, especialmente si se combina con MTX, es capaz de inducir remisión en una proporción considerable de pacientes, así como de evitar el desarrollo de lesiones radiográficas o detener su progresión, en mayor medida que el tratamiento con MTX solo. No hay datos que avalen la superioridad de un anti-TNF sobre otro, por lo que la elección concreta depende del criterio médico y de las circunstancias particulares de cada paciente. Cada decisión terapéutica debe estar precedida por una evaluación objetiva de la actividad de la enfermedad, preferiblemente mediante el DAS28 (Disease Activity Score) y/o SDAI (Simple Disease Activity Index). La evaluación hay que realizarla al menos cada 3 meses, en tanto no se haya conseguido el objetivo terapéutico, y como mínimo cada 6 meses, una vez se haya alcanzado. El objetivo terapéutico es conseguir la remisión de la enfermedad, o de no ser posible, un bajo grado de actividad, definido de forma ($DAS28 < 3,2$ o un $SDAI < 11$).

Según la situación en la que se encuentre cada paciente, el enfoque terapéutico será diferente:

- a) Terapia biológica tras fracaso a FAME-> no se consiguió el objetivo terapéutico tras al menos un FAME relevante (1b A).Fármacos indicados: ETN, IFX, ADA, TOZ, ABA, CTZ y GOL. Pacientes que entraron en remisión con un FAME concreto y reactivación posterior, se probará primero con dicho FAME.
- b) Terapia biológica de inicio-> Existe contraindicación para MTX o AR de menos de 1 año de evolución con sospecha de una evolución especialmente grave.
- c) Alternativas en caso de fallo-> El consenso SER no establece diferencias entre los distintos anti-TNF.
 - 1 Si el anti-TNF está siendo utilizado en monoterapia, añadir al tratamiento MTX con escalada rápida de dosis.
 - 2 Si el anti-TNF está siendo utilizado en combinación con MTX hay varias opciones: si está en tratamiento con IFX, se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo de administración (4

C). Otra posibilidad es probar otro anti-TNF o cambiar de diana terapéutica (2b B).

1.2. Espondilitis Anquilopoyética:

La EA es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica, de etiología desconocida, que afecta al esqueleto axial (articulaciones sacroilíacas y columna vertebral) y las entesis, y cuya lesión más característica es la sacroileítis. En Europa, la prevalencia se sitúa en torno a un 0,3 o 1,8 %. El proceso inflamatorio en estadios avanzados, conduce a una anquilosis hasta en un 30% de los pacientes. Menos frecuente, es la afectación de articulaciones periféricas, pudiendo aparecer manifestaciones extraarticulares como la uveítis. En los casos que tras 3-4 meses con tratamientos del primer escalón (AINES, corticoides, FAME) no hay buena evolución, emplearíamos los anti-TNF α (ADA, ETN, IFX y GOL). La respuesta clínica es característicamente muy rápida y además, también son útiles para las manifestaciones extraarticulares. Los pacientes más activos clínicamente y menos evolucionados son los que mejor responden al tratamiento con anti-TNF α .

1.3. Artritis Psoriásica (APs):

La APs es una artropatía crónica asociada a la presencia de psoriasis cutánea, y generalmente a factor reumatoide negativo. La artritis inflamatoria ocurre en el 2-3% de la población general, pero en pacientes con psoriasis la prevalencia de artritis inflamatoria varía del 6-42%. Los agentes biológicos son efectivos en la APs y parecen seguros, pero no hay datos que avalen la superioridad de unos sobre otros. La SER ha propuesto el siguiente esquema de tratamiento para la APs periférica: en el primer escalón estarían los FAME, AINES y corticoides. Si tras 3-4 meses no hay se respuesta, se emplearían los anti-TNF alfa.

LO QUE EL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA DEBE CONOCER SOBRE LOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Efectos adversos.

Dentro de los efectos adversos de la terapia biológica, las infecciones son las más frecuentes. El diagnóstico y el tratamiento precoz de las mismas, así como la supresión temporal de la terapia biológica, son fundamentales.

A continuación, se expone una tabla donde figuran las contraindicaciones y efectos adversos más relevantes en relación con estos fármacos. (TABLA)

Vacunación.

En cuanto a la vacunación, si está correctamente indicada, además de ser un elemento protector, no generará exacerbaciones clínicas de la enfermedad y puede inducir una adecuada respuesta inmunológica, aunque podría ser subóptima en comparación con pacientes sanos,

| FÁRMACO | MECANISMO DE ACCIÓN | INDICACIONES | CONTRAINDICACIONES | EFECTOS ADVERSOS |
|------------------|---|---|---|---|
| ABATACEPT | Inhíbe unión CD28 con CD80 bloqueando LT. | AR. AIJ. | -Alergia. -Infecciones graves. | - Muy frecuentes: cefalea, rash. - Frecuentes: náuseas, herpes, infección respiratoria/urinaria. - Poco frecuentes.: Ca.de piel, citopenia, psoriasis. - Raros: septicemia. |
| ADALIMUMAB | Bloqueo TNF alfa. | AR. EA. Aps. AIJ. Enfermedad de Crohn. | - Alergia. - TBC activa, infecciones graves. - IC | - Muy frecuentes: eritema. - Frecuentes: cefalea, herpes, infección respiratoria/urinaria, diarrea - Poco frecuentes: LES, arritmia, citopenia, TBC, sepsis. - Raros: IC, esclerosis múltiple, linfoma, tumor sólido maligno. |
| ANAKINRA | Bloqueo IL-1. | AR. | - Alergia. - IR grave. | - Muy frecuentes: eritema, cefalea. - Frecuentes: neutropenia, infecciones graves. |
| CERTOLIZUMABPEGO | Bloqueo TNF alfa. | AR. | - Alergia. - TBC activa, infecciones graves. - IC. | - Frecuentes: infección bacteriana/vírica, leucopenia, cefalea, HTA, hepatitis, exantema, reacción en el lugar de inyección, dolor,astenia, pirexia. - Poco frecuentes: TBC,tumores sólidos, cáncer de piel no melanoma, LES. - Raros: linfoma, neumonitis. |
| DENOSUMAB | Inhibición osteoclastos. | OP/ Ca. Próstata +riesgo ↑ fracturas. | -Alergia -Hipocalcemia -Embarazo y lactancia | - Frecuentes: dolor en extremidades, ITU y respiratorias, ciática, cataratas, estreñimiento, erupción. - Poco frecuentes: diverticulitis, celulitis, otitis, eccema. - Raros: hipocalcemia |
| ETANERCEPT | Bloqueo TNF alfa. | AR. EA. Aps. AIJ. | -Alergia. - Sepsis /infecciones | - Muy frecuentes: eritema, infección respiratoria/ urinaria/cutánea. - Frecuentes: alergia, síntesis de auto-anticuerpos. - Poco frecuentes: psoriasis, infecciones graves, trombocitopenia. - Raros: pancitopenia, TBC, LES. |
| GOLIMUMAB | Bloqueo TNF alfa. | AR. EA. Aps. | - Alergia. - TBC, infecciones graves. - IC. | - Muy frecuentes: IRVAS. - Frecuentes: anemia, alergia, depresión, astenia, hipertensión, cefalea. - Poco frecuentes: neoplasia, ↑ lípidos, IC, trastorno desmielinizante. - Raros: pancitopenia, linfoma, reactivación VHB. |
| INFLIXIMAB | Bloqueo TNF alfa. | AR. EA. Aps. Enf. Crohn. Colitis ulcerosa. | - Alergia. - TBC, infecciones graves. - IC. | - Muy frecuentes: reacción infusional. - Frecuentes: herpes, cefalea, infección respiratoria, diarrea. - Poco frecuentes: citopenia, LES, TBC, Sepsis. - Raros: IC, linfoma. |
| RITUXIMAB | Depleción linfocitos CD 20+. | AR. LNH cel. B Vasculitis. LES. Linfoma cutáneo de células B. | - Alergia. - Infecciones graves. - IC grave o enfermedades cardíacas importantes. | - Muy frecuentes: reacción infusional leve, IRVAS. - Frecuentes: migraña, ITU, hipercolesterolemia, parestesias. - Poco frecuentes: reacción infusional grave, infecciones graves. - Raros: enfermedad cardíaca grave. |
| TOCILIZUMAB | Bloqueo receptor IL-6. | AR. | - Alergia. - Infecciones graves. | - Muy frecuentes: IRVAS. - Frecuentes: hipercolesterolemia, herpes, elevación de transaminasas, HTA, neutropenia. - Poco frecuentes: hipertrigliceridemia, elevación de bilirrubina total. |

LT: linfocitos T, AR: Artritis Reumatoide, AIJ: Artritis Idiopática Juvenil, EA: Espondilitis Anquilosante, Aps: Artritis Psoriásica, IC: Insuficiencia cardíaca, IR: Insuficiencia renal, TBC: Tuberculosis, LES: Lupus eritematoso sistémico, OP: Osteoporosis, VHB: virus hepatitis B, LNH: Linfoma no Hodking, ITU: infección urinaria, IRVAS: infección respiratoria de vías altas, HTA: hipertensión arterial, RGE: reflujo gastro-esofágico.

| FÁRMACO | MECANISMO DE ACCIÓN | INDICACIONES | CONTRAINDICACIONES | EFFECTOS ADVERSOS |
|-----------------------------|---|--|---|---|
| TERIPARATIDA | Estimulación osteoblastos, ↑ absorción intestinal de Ca y ↑ reabsorción renal de calcio. | OP + -corticoterapia + ↑ del riesgo de fractura. | OP + ↑ del riesgo de fractura. OP + corticoides + ↑ del riesgo de fractura. | - Muy frecuentes: dolor en extremidades - Frecuentes: palpitaciones, mareo, anemia, calambres, ciática, vértigo, disnea, RGE, fatiga, dolor torácico, hipercolesterolemia, reacción en el lugar de la inyección, cefalea. - Poco frecuentes: Taquicardia, ↑ peso, soplo cardíaco, enfisema, hemorroides, artromialgias, hipercalcemia, hiperuricemia. |
| HORMONA PARATIROIDEA | Estimulación osteoblastos, ↑ absorción intestinal de Ca y ↑ la reabsorción renal de calcio. | OP + ↑ del riesgo de fractura. | -Alergia. - Embarazo y lactancia. - Hipercalcemia . - Enfermedades metabólicas óseas. - Radiación. - Insuficiencia renal o hepática grave. | - Muy frecuentes: hipercalcemia, hipercalcúria, náusea - Frecuentes: cefalea, mareos, palpitaciones, eritema en la zona de inyección, astenia, fatiga, vómitos, esteñimiento, diarrea, dolor en extremidades, calambres. - Poco frecuentes: disgeusia, parosmia, dolor abdominal, hiperuricemia, anorexia. |

por lo que es preferible vacunar a estos pacientes antes de iniciar el tratamiento biológico o durante la fase de enfermedad estable. En la práctica clínica se recomienda una evaluación inicial del estado de inmunización del paciente.

Todas las vacunas con microorganismos muertos (neumococo, influenza intramuscular), recombinantes (virus del papiloma humano y de la hepatitis B) y con microorganismos vivos atenuados (herpes zoster), se pueden administrar antes de comenzar un FAME convencional o un agente biológico.

En general, las vacunas inactivadas pueden ser administradas en pacientes que ya están en tratamiento con FAME convencionales o biológicos como anti-TNF, aunque se deberían de administrar antes de iniciar el tratamiento con depletores de células B (rituximab), porque pueden provocar una disminución de la respuesta inmunológica de las mismas.

En estos pacientes se aconseja administrar la vacuna de la influenza con un grado de recomendación A, y las de neumococo y hepatitis B con un grado de recomendación B. La protección de la vacuna del neumococo suele ser de por vida, excepto en situaciones especiales (enfermedad renal crónica, esplenectomizados, trasplantados, inmunosuprimidos...), en las que se recomienda una dosis de recuerdo tras 5 años.

En los pacientes inmunodeprimidos vacunados con la vacuna de la hepatitis B se aconseja realizar cuantificación de AchBs entre 1 y 3 meses después de recibir la última dosis. Si los niveles estuvieran por debajo de 10 mUI/ml hay que considerar la administración de una segunda pauta completa de vacunación. Los pacientes con infección aguda o crónica activa por el VHB no deben recibir tratamiento inmunosupresor y requieren ser valorados por un hepatólogo para decidir el inicio del tratamiento antiviral.

En todo paciente que vaya a iniciar terapia biológica es necesario descartar la existencia de tuberculosis (TBC) activa o contacto reciente

con enfermos con TBC.

Embarazo, lactancia y biológicos:

En estas pacientes la decisión del embarazo debería demorarse hasta conseguir un adecuado control de la enfermedad y deberían de haberse retirado los fármacos que puedan ser perjudiciales en este período.

En cuanto a los anti-TNF-alfa, no se han observado evidencias de embriotoxicidad o teratogenicidad en modelos animales, pero la experiencia todavía limitada en humanos no permite confirmar su seguridad durante el embarazo.

En caso de que la paciente presente una alta actividad de la enfermedad, y siempre con consentimiento informado, se podría plantear el uso de anti-TNF durante el primer trimestre, ya que el paso transplacentario no ocurre hasta la semana 16. Su seguridad más allá del segundo trimestre se limita a casos aislados.

En cuanto a la lactancia materna, hay estudios que muestran excreción de anti-TNF en leche materna y como se desconoce los efectos sobre el recién nacido, no se recomienda su administración durante la lactancia.

Uso de fármacos biológicos en pediatría.

Los tratamientos biológicos son una terapia eficaz, pero con una experiencia limitada en pediatría. Cuando se utilizan se deben de realizar controles clínicos y analíticos frecuentes, mínimo cada tres meses.

Se recomienda no administrar ningún virus vivo atenuado (VVA) entre dos semanas antes y tres meses después de un tratamiento inmunosupresor. La vacuna triple vírica y la del virus varicela-zoster se pueden administrar de forma segura si la enfermedad está estable, en pacientes con enfermedad activa se recomienda evitarlas. La vacunación antigripal, en general se recomienda a este tipo de pacientes.

Manejo perioperatorio de pacientes tratados con fármacos biológicos.

En el paciente que recibe tratamiento con agentes biológicos sin otros factores de riesgo de complicaciones postquirúrgicas asociados, se recomienda suspenderlos momentáneamente o programar la cirugía lo más alejada posible a la última dosis.

EFICACIA Y COSTE SANITARIO

Se estima que antes de la introducción de los medicamentos biológicos, entre el 15% y el 20% de los pacientes de Artritis Reumatoide requería una artroplastia y más del 50% sufría discapacidad grave diez años después del diagnóstico con una disminución de esperanza de vida entre 5 y 10 años.

Mientras no haya estudios que demuestren la superioridad de un fármaco frente a otro, las mejores herramientas para optimizar el uso de estas terapias son: individualizar la elección del medicamento en función del peso y posibilidad de acudir al hospital o administrárselo él mismo, a igual eficacia y seguridad elegir el más económico, en caso de existir anticuerpos frente a determinados fármacos cambiar de principio activo y realizar periódicamente test validados para valorar la eficacia de los tratamientos (test ACR, DAS) y suspenderlos si no se alcanzan objetivos terapéuticos. En el 2007, se realizó un estudio a nivel nacional (estudio PRAXIS) este estudio concluye que en la mayoría de los escenarios el tratamiento de la AR con etanercept reduce los costes sanitarios hospitalarios, en comparación con infliximab y adalimumab. A nivel de Galicia, el coste medio anual de cada medicamento estimado considerando pacientes de peso superior a 70kg, sería: infliximab 14.665€, abatacept 14.695€ y tocilizumab 14.140€. En el caso de rituximab, (aunque se prepara de igual forma) supondría un coste único independiente del peso de 2.400€/dosis pudiendo repetirse otro ciclo dentro del mismo año. Habría que añadir los costes indirectos derivados de la preparación del medicamento y su transporte a la sala de administración (aproximadamente 7€/dosis) y la estancia en Hospital de Día (173,79€/administración según el DOG). En el caso de requerir ingreso hospitalario habría que sumar 469,01€/día. Los medicamentos de administración extrahospitalaria supondrían un coste único independiente del peso del paciente de 11.879€/año en el caso de etanercept, 12.895€/año en adalimumab, 11.888€/año en certolizumab y 10.316€/año en golimumab. No se deberían obviar los gastos generados como consecuencia de errores durante la preparación y administración de los tratamientos o de posibles incumplimientos por parte del paciente. En España la AR causa cerca del 0,7% de los casos de invalidez permanente total, alrededor del 1,7% de los de incapacidad absoluta para cualquier trabajo y casi el 5% de los de gran invalidez. Si bien es cierto que el uso de tratamientos biológicos tiene un coste elevado, pudiendo superar los 10.000€/persona-año, también destacaremos el impacto

que ejercen sobre el ahorro en recursos y costes sanitarios (estancias hospitalarias, artroplastias,...), el menor gasto en costes indirectos (disminución de situaciones de incapacidad laboral de los pacientes), así como la disminución de los costes no tangibles debidos a una mejor calidad de vida de los enfermos y su repercusión en el entorno familiar y social.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Tomero J, Sanmartí R et al. Actualización del Documento Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clín*. 2010;6(1):23-36.
2. Fernandez Sueiro et al. Documento SER consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2011; 7:179-188.
3. Juanola X et al. Documento SER consenso sobre el uso de terapias biológicas en la espondilitis anquilosante y otras espondiloartritis, excepto la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* 2011; 7:113-123.
4. Gómez-Reino, JJ; Loza E, Andreu JL; Balsa, A et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284-98.
5. Kuper HH, et al. Radiographic damage in large joints in early rheumatoid arthritis: relationship with radiographic damage in hands and feet, disease activity, and physical disability. *Br J Rheumatol* 1997;36: 855-60.
6. Gallego-Galisteo M, Villa Rubio A, Alegre-Del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2011 Aug 10.
7. Begazo Cruz, A. Inmunización y quimioprofilaxis en pacientes con artritis reumatoide. *Semin Fund Esp Reumatol*.2013;14(2):36-42.
8. Chalmeta Verdejo, I; Seguridad de los tratamientos antirreumáticos en la paciente gestante. *Semin Fund Esp Reumatol*.2013;14(1):14-17.
9. Casado Picon,R; Lacruz Pérez, L. *An Pediatr Contin*. 2012;10(4):201-7.
10. Del Olmo,L; Hernández, B; Galindo-Izquierdo, M et al. Manejo perioperatorio de los fármacos modificadores de la enfermedad en Reumatología: recomendaciones basadas en un metaanálisis. *Rev. Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012;56(5):393-412.
11. Lajas C, Abásolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2003;49: 64-70.
12. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2006; 10(42).