

¿Hay vida después de los tratamientos biológicos? El papel de otros fármacos modificadores de la enfermedad en la era de los biológicos

César Hernández-García

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Introducción

La disponibilidad en los últimos 2 años de nuevos fármacos para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), especialmente los nuevos fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ha generado expectativas de revolución en los esquemas de tratamiento no sólo de esta enfermedad, sino también de otras muchas enfermedades reumáticas¹. Tanto es así, que las terapias anti-TNF- α ya se han convertido para algunos en el patrón de referencia de control de síntomas y protección articular en pacientes tanto con AR establecida como de inicio². En este contexto, ¿queda sitio para los «viejos» tratamientos convencionales? En este artículo se discute qué papel pueden desempeñar en el tratamiento de la AR los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) convencionales o no biológicos a medida que nos adentramos en una nueva era de tratamiento. Se revisa el tratamiento de la AR de inicio, el tratamiento de la AR activa a pesar del tratamiento inicial y se realizan algunas propuestas que podrían mejorar la eficiencia de los tratamientos biológicos.

¿Biológicos o no biológicos?

Esta no es la cuestión

El tratamiento de la AR se ha basado en paradigmas desde la célebre pirámide terapéutica. En este primer esquema terapéutico, el paciente se «gana» básicamente con el tiempo, el dolor y la inflamación de sus articulaciones el acceso generalmente tardío a un tratamiento con FME. De este esquema tradicional y piramidal se pasó a un esquema más «agresivo» y horizontal en el que se considera que todo paciente con AR es candidato a

empezar un tratamiento con FME tan pronto como se diagnostica su enfermedad^{3,4}. Este nuevo paradigma, que arranca a finales de los años ochenta^{5,6}, impuso el metotrexato (MTX) como fármaco de referencia en el tratamiento de la AR. En la actualidad se comienza a hacer énfasis en la necesidad de que los nuevos tratamientos biológicos se sitúen en primera línea del tratamiento de la AR². Sin embargo, el debate no debe establecerse entre tratamientos biológicos y convencionales sino en términos de eficacia y eficiencia de cada uno de los fármacos potenciales para el tratamiento de la AR. En lo referente a la eficacia comparada de los distintos FME existen escasos datos y, en general, de poca calidad o relevancia clínica⁷. En cuanto a la eficiencia comparada entre FME, los datos son prácticamente nulos y los que existen están sometidos a numerosos sesgos. Mientras que la investigación de los nuevos tratamientos, biológicos o no, se ha beneficiado del desarrollo reciente de instrumentos fiables y sensibles, para determinar no sólo la eficacia sino también la eficiencia de las intervenciones clínicas en AR^{8,9}, arrastramos desde hace años una serie de resultados de difícil interpretación con respecto a los FME más clásicos. Si comparamos, por tanto, los resultados de los ensayos clínicos más viejos con los más recientes corremos el riesgo de «mezclar peras con manzanas». En este momento, poco se puede decir más que la inmensa mayoría de potenciales FME han demostrado ser mejores que el placebo en el tratamiento de la AR.

Fármacos anti-TNF- α como tratamiento de inicio en la artritis reumatoide

Existen escasos datos sobre la utilización de fármacos anti-TNF- α como tratamiento inicial en la AR, pese a lo cual ya se diseñan estrategias que incluyen la utilización de alguno de estos fármacos –generalmente en asociación a otros FME no biológicos– como primera línea de tratamiento de la enfermedad². Bajo esta idea subyace la hipótesis de que a pesar del elevado precio de las terapias biológicas, su extremada eficacia para el control de la

Correspondencia: Dr. C. Hernández-García
Servicio de Reumatología. Hospital Clínico San Carlos.
C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

Manuscrito recibido el 15-01-2002 y aceptado el 15-2-2002.

actividad inflamatoria inclinaría el cociente coste-eficacia a su favor en comparación con los tratamientos convencionales. Aunque se trata de una hipótesis sin duda atractiva, no disponemos en la actualidad de datos suficientes para avalarla sin más por varios motivos.

En primer lugar, los únicos estudios disponibles muestran una diferencia a favor de los tratamientos biológicos que puede considerarse marginal para una AR de inicio. En el estudio de Bathon et al¹⁰ se observó que tras 12 meses de seguimiento un 72% de los pacientes tratados con 25 mg de etanercept habían alcanzado una respuesta ACR20 en comparación con un 65% de los pacientes tratados con MTX, aunque como era esperable la respuesta al etanercept fue más rápida en su inicio que la del MTX. El incremento en el índice radiológico de Sharp total tampoco evidenció diferencias significativas a los 12 meses de tratamiento, aunque sí fue diferente la puntuación en la aparición de nuevas erosiones a los 6 y 12 meses. Se están llevando a cabo estudios con infliximab y adalimumab en AR de inicio, pero en ausencia de nuevos resultados, los datos disponibles de eficacia en la actualidad no avalan el uso de anti-TNF-α en AR de inicio.

En segundo lugar, todos los intentos por analizar el uso de anti-TNF-α en AR de inicio que se realizan están utilizando como único comparador el MTX, en monoterapia o asociado al anti-TNF-α. Aun en el caso de la existencia de diferencias significativas entre una y otra estrategia, seguiríamos sin comparar los anti-TNF-α con la alternativa más eficaz en AR de inicio. Por ejemplo, las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la AR en España (GUICAR)⁷ incluyen la posibilidad de utilizar tratamiento combinado de inicio en pacientes con formas de AR graves. Esta guía recomienda el uso de sales de oro parenterales (SAuIM) y MTX en tratamiento combinado, pero en las discusiones del panel se consideró que la terapia con MTX, cloroquina (CLQ) y sulfasalazina (SSZ) también podría ser una opción aceptable de tratamiento inicial de la AR.

Por último, introduciendo los anti-TNF-α como terapia de primera línea en la AR corremos el riesgo de sustituir un paradigma de tratamiento sin tan siquiera haber afianzado el anterior. En la actualidad, nos movemos en un esquema de tratamiento que incluye la agresividad en los casos de mal pronóstico y la precocidad en el inicio de los FME^{11,12}. Los datos disponibles sobre el tratamiento de la AR en España indican que muchos pacientes con AR ni siquiera acceden a la atención especializada¹³, que la «precocidad» en el inicio del primer FME se retrasa como media hasta los 17 meses desde el inicio de los síntomas, que el uso de terapia combinada de inicio es mucho menos que anecdótico (el 0,07% de los pacientes seguidos en servicios de atención especializada), que el uso de terapia combinada a

lo largo de la enfermedad es sólo del 25%, y que la utilización, por ejemplo, del MTX es subóptima (< 15 mg/semana de dosis máxima en el 90% y ≤ 10 mg/semana en el 65% de los casos)¹⁴. Parece, cuando menos, igual de prioritario solucionar estos problemas que introducir nuevos paradigmas de tratamiento.

En resumen, los datos disponibles en la actualidad siguen avalando el uso de FME convencionales como tratamiento de inicio. Cuanto más rápido y agresivo sea el uso de estos fármacos convencionales, incluyendo el uso de combinaciones de FME, más rápidamente llegaríamos también al uso de anti-TNF-α.

Fármacos anti-TNF-α en el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a otros fármacos modificadores de la enfermedad

El debate actual responde más a la pregunta sobre cuál es el lugar que deben ocupar los fármacos anti-TNF-α en el tratamiento de la AR refractaria a otros FME. Más concretamente, qué grado de refractariedad en una AR justificaría el uso de los fármacos anti-TNF-α. Aquí las referencias son más bien poco explícitas en la mayoría de los casos. Por ejemplo, se recomienda que se utilicen en pacientes «con enfermedad grave y progresiva a pesar de dosis adecuadas de MTX u otros FME»¹⁵, o «en el tratamiento de la AR activa después de un intento terapéutico adecuado con otro FME efectivo»¹⁶. El comité de expertos de la SER recomendó la utilización de anti-TNF-α en pacientes en los que el uso de al menos dos FME calificados como «relevantes» –que incluían MTX, leflunomida (LFN) o SSZ–, bien como terapia única o combinada, hubiera conducido al fracaso terapéutico o a la toxicidad, siempre que uno de los fármacos fuera el MTX¹⁷. La GUICAR incluye los anti-TNF-α en la formas de AR más grave después del fracaso por ineficacia o toxicidad de MTX, MTX más oro parenteral, LFN, o triple terapia (MTX, CLQ más SSZ)⁷, e incluye una revisión crítica de la bibliografía sobre la evidencia científica en la que se apoya cada una de las alternativas.

Si aceptamos que el tratamiento de inicio de la AR es el MTX en todos los casos, escalando en la dosis hasta alcanzar la máxima dosis tolerada en caso de ineficacia, existen varias alternativas que han demostrado su utilidad en algún tipo de ensayo clínico. La mejor calidad de la evidencia (A1 o ensayos aleatorios, controlados, multicéntricos, bien realizados con más de 100 pacientes) apoyaría la asociación de ciclosporina A (CYA) al MTX¹⁸. Otras dos alternativas, MTX más CLQ¹⁹ o MTX más hidroxicloroquina (HCLQ) más SSZ²⁰, se apoyan en una mejor calidad de la evidencia A2, es decir, ensayos aleatorios controlados bien realizados con menos de 100 pacientes en una o más instituciones. La uti-

lidad de las combinaciones MTX más azatioprina²¹, MTX más infliximab^{22,23}, o MTX más etanercept²⁴ está avalada por ensayos clasificados como B, es decir, en los que existen algún riesgo de sesgo metodológico. Existen todavía dos alternativas más, MTX más SAuIM²⁵ y MTX más LFN²⁶, que sólo se han explorado en ensayos abiertos pobremente controlados. En resumen, se han estudiado –y habría que decir que con éxito en la mayoría de los casos– diferentes estrategias de tratamiento en pacientes que fracasan al MTX en monoterapia. Sin embargo, no existe más que un ensayo clínico que haya comparado dos de las posibles alternativas al MTX en monoterapia entre sí²⁰ y, desde luego, no existe en la bibliografía ningún estudio que haya comparado dos alternativas clínicamente relevantes para la práctica diaria.

Allí donde no llegan los estudios clínicos es posible hacer modelos teóricos mediante técnicas de análisis de decisión²⁷. La principal ventaja de dichos modelos es que permiten investigar estrategias, en este caso de tratamiento, en condiciones de incertidumbre. La mayor desventaja es que necesitan de información clínica adicional que, en ausencia de datos fehacientes, se suple con asunciones que en muchos casos terminan alejando los resultados de la realidad. En todo caso, constituyen un instrumento valioso para abordar problemas como el que discutimos: ¿qué estrategia de tratamiento es óptima en pacientes con AR en los que la monoterapia con MTX ha sido ineficaz?

Choi et al han publicado un análisis de decisión sobre el coste-eficacia en un horizonte temporal de 6 meses de cuatro alternativas de tratamientos en pacientes con AR activa a pesar del tratamiento con MTX²⁸. Las opciones contempladas en el análisis incluyeron MTX más CYA, MTX más HCLQ más SSZ, etanercept y MTX más etanercept. La opción más barata era la triple terapia cuyo coste era 1,3 veces mayor por ACR20 que el MTX en pacientes que nunca han recibido este fármaco. La opción más eficaz era la combinación de MTX más ETN, pero con un coste 38 veces superior por ACR20 que el MTX. Como los propios autores apuntan, uno debe preguntarse en qué circunstancias sociosanitarias puede abordarse dicho coste y en base a qué aumento de eficacia resultaría coste-eficiente. Hochberg et al han publicado también que, en pacientes con respuesta incompleta al MTX, la adición de CYA, etanercept, infliximab o LFN se asocia con una tasa de respuesta comparable después de 24-30 semanas²⁹. Evidentemente, si se amplían el horizonte temporal y el número de estrategias fallidas en el tratamiento de la AR activa, la opción del tratamiento biológico mejora enormemente su cociente coste-eficacia. Estos resultados apoyan la impresión clínica de que los tratamientos biológicos tienen un resultado especialmente espectacular en aquellos pacientes en los que han fracasado otras

terapias, y no tanto como terapia de inicio o tras el fracaso de un reducido número de FME.

Dada la reducida experiencia con fármacos anti-TNF-α a largo plazo, parece razonable optar por alguna o algunas de las alternativas que incluyen combinaciones de FME convencionales antes de su utilización en pacientes con AR grave. No existe ninguna evidencia científica que avale la superioridad de ninguna de las combinaciones disponibles y, realmente, el único cuidado que hay que tener es utilizar los fármacos a las dosis óptimas y tomar decisiones rápidamente.

Alternativas para el uso de tratamientos biológicos y convencionales

No se puede ocultar que una de las limitaciones para el uso de tratamientos biológicos es su elevado coste que, como hemos comentado y a la espera de nuevas evidencias, les hace probablemente menos coste-eficientes que otras alternativas, tanto en la AR temprana como tras el fracaso de al menos un FME^{28,30}. Por otro lado, no todos los pacientes que reciben un tratamiento anti-TNF-α responden de idéntica manera. La tasa de abandonos del tratamiento en ensayos clínicos con infliximab o etanercept oscila entre el 5 y el 35%, dependiendo de la dosis utilizada^{22,31}. En la práctica diaria, la tasa de ineficiencia de los fármacos anti-TNF-α englobaría la proporción de pacientes en los que el tratamiento estaría contraindicado (infecciones activas, tumores, etc.), el porcentaje de pacientes en los que el tratamiento tuviera que ser suspendido por ineficacia o acontecimientos adversos y el porcentaje de pacientes en los que el tratamiento no pudiera utilizarse por cualquier otro motivo (razones administrativas o personales). Además, existe un número indeterminado de pacientes que requieren aumentar la dosis de los fármacos para mantener la eficacia clínica, lo que aumenta significativamente el coste de la medicación. Es decir, es seguro que en la práctica diaria el número de pacientes que no puedan beneficiarse de un tratamiento anti-TNF-α sea superior a la tasa de abandonos de los ensayos clínicos, lo que arrojaría una tasa de «fracaso» de los nuevos tratamientos indeterminada en la actualidad, pero probablemente considerable.

Existen varias estrategias (todas ellas teóricas por el momento) que permitirían aumentar la eficiencia de los tratamientos anti-TNF-α y que merecen ser exploradas en el futuro. En primer lugar, el tratamiento combinado con FME convencionales y fármacos biológicos. En la actualidad sólo existen publicaciones de la asociación de MTX con infliximab o etanercept, en el caso del primero de manera casi obligada. Probablemente no sea tampoco necesario suspender otros FME diferentes del MTX cuando se inicia un tratamiento anti-TNF-α, o pueden asociarse otros FME diferentes del MTX en

caso de fracaso o respuesta parcial a los tratamientos biológicos. En segundo lugar, se ha calculado que la proporción de pacientes elegibles para un tratamiento anti-TNF- α según los criterios habituales de actividad y medicación previa puede oscilar entre el 2 y el 15%³². Es posible que los fármacos anti-TNF- α puedan utilizarse en ciclos en asociación a otros FME. Es decir, mantener la respuesta clínica con tratamientos convencionales y sólo utilizar anti-TNF- α en las épocas de reactivación o mayor actividad clínica. Esta estrategia disminuiría notablemente el coste de los anti-TNF- α y permitiría utilizarlos en un mayor número de pacientes con unos criterios de selección menos estrictos. Por último, se ha descrito que el bloqueo simultáneo de TNF, interleucina (IL)-1 e IL-17 es más eficaz *ex vivo* que sólo el de TNF³³. Es probable que en el futuro podamos generar cócteles de fármacos, biológicos o no, a medida de cada paciente con el objetivo de asegurar la mejor de las respuestas en cada caso.

Conclusiones

Los últimos 2 años han estado marcados por el optimismo de los clínicos como resultado de la introducción de nuevas terapias para la AR, notablemente los nuevos fármacos anti-TNF- α . Este entusiasmo ha generado expectativas de revolución en el tratamiento de la enfermedad que apenas se han visto mermadas por el elevado coste de los fármacos y la incertidumbre respecto a sus efectos a largo plazo. Sin embargo, los FME convencionales solos o en combinación siguen desempeñando un papel principal en el tratamiento de la AR de inicio, en el tratamiento de la AR activa a pesar del tratamiento previo y, también probablemente, como parte de nuevas estrategias terapéuticas en asociación a los nuevos fármacos biológicos.

Bibliografía

1. Kremer JM. Rational use of new and existing disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2001; 134:695-706.
2. Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. Curr Opin Rheumatol 2001;13:164-9.
3. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, Van Booma-Frankfort C, Van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1996; 124:699-707.
4. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. Arthritis Rheum 1996;39:616-22.
5. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid—a concept whose time has come. J Rheumatol 1989;16:565-7.
6. McCarty DJ. Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. J Rheumatol 1990;17: 1115-8.
7. Grupo GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001.
8. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin Ther 2000;22:128-39.
9. Tugwell P, Wells G, Strand V, Maezzel A, Bombardier C, Crawford B, et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2000;43:506-14.
10. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1586-93.
11. O'Dell JR. How is it best to treat early rheumatoid arthritis patients? Best Pract Res Clin Rheumatol 2001;15:125-37.
12. St Clair EW. Therapy of rheumatoid arthritis: new developments and trends. Curr Rheumatol Rep 1999;1:149-56.
13. Carmona L, Villaverde V, Hernández-García C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, and the Episer Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain [en prensa]. Rheumatology (Oxford) 2002.
14. González-Alvarez I, Hernández-García C. El estudio emAR. Variabilidad en el uso de procedimientos terapéuticos. En: Hernández-García C, editor. Estudio sobre el manejo de la artritis reumatoide en España. Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 2001; p. 92-128.
15. Emery P, Reginster JY, Appelboom T, Breedveld FC, Edelmann E, Kekow J, et al. WHO Collaborating Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2001;40:699-702.
16. Furst DE, Keystone EC, Breedveld FC, Burmester GR, Crofford JJ, Emery P, et al. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). Ann Rheum Dis 2001;60(Suppl 3):III2-5.
17. Comité de Expertos de la SER. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con inhibidores del TNF y otros fármacos inductores de remisión en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 2000;27:352-4.
18. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Krag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study. N Engl J Med 1995; 333:137-41.
19. Ferraz MB, Pinheiro GR, Helfenstein M, Alburquerque E, Rezende C, Roimicher L, et al. Combination therapy with methotrexate and chloroquine in rheumatoid arthritis. A multicenter randomized placebo-controlled trial. Scand J Rheumatol 1994;23:231-6.
20. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N Engl J Med 1996; 334:1287-91.
21. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. Arthritis Rheum 1995;38:1799-806.
22. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden KR, et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 2000;343:1594-602.
23. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal

- nal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
24. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
 25. Rau R. Combination DMARD treatment with parenteral gold and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(6 Suppl 18): S83-90.
 26. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1322-8.
 27. Tugwell P, Salinas A. Análisis de decisión en reumatología. En: Ballina García FJ, Carmona Ortells L, editores. Manual de epidemiología para reumatólogos. Madrid: Ergon, 2000; p. 207-18.
 28. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
 29. Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. «Stepping-up» from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trial in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (Suppl 3):III51-4.
 30. Yazdani C, McLaughlin T, Cummins G, Doyle J. Comparison of rheumatoid arthritis care costs in patients starting therapy with leflunomide versus etanercept. *Am J Manag Care* 2001; 7:S419-26.
 31. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337: 141-7.
 32. Kvien TK, Uhlig T, Kristiansen IS. Criteria for TNF-targeted therapy in rheumatoid arthritis: estimates of the number of patients potentially eligible. *Drugs* 2001;61:1711-20.
 33. Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor a blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an *ex vivo* model. *Arthritis Rheum* 2001;44:1293-303.