



## Actualización de BIOBADASER

Loreto Carmona y Grupo de Estudio BIOBADASER<sup>1</sup>

Unidad de Investigación, Fundación Española de Reumatología, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de octubre de 2008

Aceptado el 27 de noviembre de 2008

On-line el 27 de marzo de 2009

#### Palabras clave:

Tratamientos biológicos

Seguimiento

Acontecimientos adversos

Registro

#### Keywords:

Biological therapies

Follow-up

Adverse events

Registry

### RESUMEN

Hasta el 1 de septiembre de 2008 se han registrado 9.352 pacientes procedentes de 100 centros que han aportado información sobre 12.136 tratamientos biológicos. El tratamiento se suspendió en 4.281 (35%) ocasiones: en igual proporción como resultado de un acontecimiento adverso (1.782 [42%]) que de ineficacia o pérdida de eficacia (1.816 [42%]). Se han comunicado 6.814 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente es la infección (2.656 [39%]), seguido de las alteraciones relacionadas con la administración (1.009 [15%]) y de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (521 [8%]).

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Update of BIOBADASER

#### ABSTRACT

As of September 1st, 2008 BIOBADASER has included 9352 patients from 100 centers that provide information on 12,136 treatments with biological therapies. Treatment was discontinued in 4281 (35%) occasions, in the same proportion as a result of an adverse event [1,782 (42%)] and inefficiency or loss of effectiveness [1,816 (42%)]. There have been reported 6814 adverse events, of which the most frequent are infections [2,656 (39%)], followed by disorders related to the administration [1,009 (15%)] and disorders of the skin and subcutaneous tissue [521 (8%)].

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

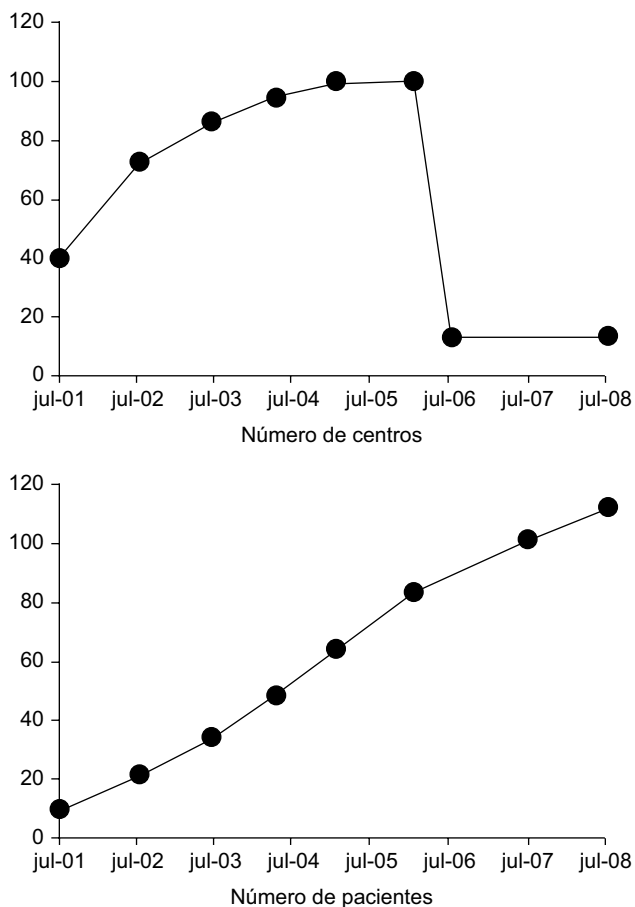
### BIOBADASER (de febrero del año 2000 a octubre del año 2008)

Desde su creación en febrero del año 2000, BIOBADASER (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas), sin variar sus objetivos, ha experimentado algunos cambios, algunos no bien entendidos pero todos encaminados a mejorar su calidad. En cuanto al sistema de recogida de la información, se ha pasado de los faxes del principio a BIOBADASER 2.0, que permite a los participantes descargar todos los datos por centro, entre otras cosas. Asimismo, se ha pasado de un registro abierto a todos los centros a un registro que ahora se nutre sólo de 14 centros, lo que ha permitido mejorar la monitorización que se hace in situ en todos los centros e incluir información sobre comorbilidad y tratamientos concomitantes en todos los pacientes y no sólo en los que presentaban acontecimientos adversos. Los sujetos incluidos o seguidos desde junio de 2006 además firmaron un consentimiento informado para que se pudiera realizar una comprobación externa de su estado vital y de sus posibles ingresos

Correo electrónico: [loreto.carmona@ser.es](mailto:loreto.carmona@ser.es)

<sup>1</sup> Ver listado en Agradecimientos.

no identificados en la historia clínica y que, por tanto, no se hubieran comunicado a BIOBADASER. Por último, hay 2 cambios que han supuesto un gran avance: primero, la incorporación de la tasa de actividad de la enfermedad 28 (DAS28) o del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en los sujetos con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, respectivamente, como variables basales del tratamiento; segundo, la utilización del diccionario MedDRA (Diccionario Médico para las Actividades de Regulación de Drogas), que se ha implementado en la aplicación en lugar del tedioso diccionario de la Organización Mundial de la Salud. Todos estos cambios han contribuido significativamente a mejorar la calidad de los datos recogidos y a la certidumbre de los resultados obtenidos, hasta el punto que BIOBADASER se ha convertido en un registro de referencia, modelo para otros, como el BIOBADADERM (de la Academia Española de Dermatología y Venereología) o el BIOBADAMERICA (de PANLAR) y participante en la Biologics Taskforce de EULAR. Cabe destacar, además, que todo esto no hubiera sido posible sin la participación activa de muchísimos reumatólogos españoles que, con su entusiasmo y profesionalidad, han sabido aunar esfuerzos para un fin común, que no es otro que la seguridad del paciente.



**Figura 1.** BIOBADASER. Evolución en el número de los centros y de los pacientes desde el año 2000 hasta el año 2008.

**Tabla 1**  
Diagnósticos de los pacientes incluidos en BIOBADASER hasta el 1 de septiembre de 2008

Diagnóstico	n (%)
Artritis reumatoide	5.540 (59)
Espondilitis anquilosante	1.371 (15)
Artritis o espondiloartritis psoriásica	1.260 (13)
Espondiloartropatía indiferenciada	347 (4)
Artritis idiopática juvenil	283 (3)
Artritis enteropática	129 (1)
Poliartritis crónica seronegativa	67 (1)
Enfermedad de Behçet	58 (1)
Oligoartritis crónica seronegativa	33 (<1)
Enfermedad de Still	32 (<1)
Overlap	29 (<1)
Lupus eritematoso sistémico	25 (<1)
Vasculitis	24 (<1)
Uveítis sin enfermedad reumática	21 (<1)
Artritis reactiva	20 (<1)
Espondiloartropatía juvenil indiferenciada	18 (<1)
Polimiositis y dermatomiositis	16 (<1)
Espondilitis anquilosante juvenil	16 (<1)
Síndrome de Sapho	13 (<1)
Sarcoidosis	11 (<1)
Síndrome de Sjögren de primer grado	9 (<1)
Policondritis recidivante	9 (<1)
Esclerodermia	7 (<1)
Psoriasis	4 (<1)
Pioderma gangrenoso	3 (<1)
Síndrome de Felty	2 (<1)
Enfermedad de Muckle-Wells	2 (<1)
Fascitis eosinofílica	1 (<1)
Arteritis de Takayasu	1 (<1)
Epidermiolisis ampollosa	1 (<1)

Si bien los informes actualizados proporcionan una información muy relevante, es el análisis detallado de BIOBADASER el que está contribuyendo al conocimiento ya no sólo de la seguridad de los tratamientos biológicos, sino indirectamente también al de las enfermedades. Los análisis de BIOBADASER se inician a petición de reumatólogos, del comité científico o de las personas que trabajan directamente con el registro, de la Agencia del Medicamento o de otros especialistas. Muchos de estos análisis, realizados en la Unidad de Investigación de la Fundación Española de Reumatología y cedidos al investigador que los solicitaba, no han salido aún a la luz o lo han hecho en forma de pósters en congresos, pero otros han marcado claros hitos de información. Vale la pena reseñar los artículos sobre tuberculosis<sup>1</sup> y sobre el efecto de las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología para evitar la reactivación de ésta con el uso de tratamientos biológicos<sup>2,3</sup>, sobre el uso de tratamientos antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) en espondiloartritis<sup>4</sup>, sobre el cambio entre antagonistas del TNF<sup>5</sup>, sobre la mortalidad observada<sup>6</sup> o sobre las reacciones relacionadas con la administración<sup>7</sup>, así como los pósters sobre embarazos, infecciones, cáncer o neumonitis.

### BIOBADASER al 1 de septiembre del año 2008

En BIOBADASER hay registrados 9.352 pacientes, de los cuales 5.921 (63%) son mujeres, con una edad media actual de  $55 \pm 15$  años y una edad al inicio del tratamiento biológico de  $50 \pm 15$  años (duración media de la enfermedad de  $11 \pm 8$  años). Si bien el número de centros ha disminuido drásticamente, el número de pacientes continúa incrementándose al mismo ritmo que antes (fig. 1). En cuanto a los diagnósticos de los sujetos con tratamientos biológicos, sigue siendo la artritis reumatoide el más frecuente, pero cada vez es más importante el grueso de sujetos con otros diagnósticos (tabla 1).

En total se ha recogido información de 12.136 tratamientos, de los cuales 2.784 (23%) corresponden al segundo o posterior tratamiento biológico utilizado. La tabla 2 muestra la distribución por tratamientos biológicos y por orden de tratamiento (primero o posterior); aquí llama la atención, o se confirma, que el año de introducción en el mercado de los tratamientos biológicos determina la mayor o menor utilización y en qué orden se administraron.

El tratamiento se suspendió en 4.281 (35%) ocasiones: en igual proporción como resultado de un acontecimiento adverso (1.782 [42%]) que de ineficacia o pérdida de eficacia (1.816 [42%]). La supervivencia del fármaco (o tasa de retención) fue del 78% (intervalo de confianza [IC] del 95%: rango de 77 a 79) en el primer año; ligeramente superior para los tratamientos biológicos utilizados en primer orden (el 79% [rango de 78 a 80]) que en segundo orden o posterior (el 72% [rango de 70 a 74];  $p < 0,001$ ), aunque las causas de suspensión no variaron considerablemente respecto del orden en que se utilizó el tratamiento biológico (tabla 3).

Se han comunicado 6.814 acontecimientos adversos, de los cuales el más frecuente es la infección (2.656 [39%]), seguido de las alteraciones relacionadas con la administración (1.009 [15%]) y de los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (521 [8%]). La incidencia de acontecimientos adversos de cualquier gravedad (IC del 95%) por 1.000 sujetos al año de seguimiento fue de 171 (rango de 165 a 178); de 168 (rango de 161 a 174) con el primer tratamiento biológico y de 188 (rango de 173 a 203) con el segundo o posterior tratamiento. La incidencia de acontecimientos graves (que causaran hospitalización, muerte o secuelas) fue de 40 (rango de 37 a 42); de 38 (rango de 35 a 41) con el primer tratamiento biológico y de 49 (rango de 42 a 56) con el segundo

**Tabla 2**  
Frecuencia de fármacos biológicos registrados en BIOBADASER por orden de tratamiento

Fármaco	Durante 2003 y antes			Después de 2003			Total n (%)
	Como primer tratamiento biológico n (%) <sup>a</sup>	Como segundo tratamiento biológico o posterior n (%) <sup>a</sup>	Total n (%) <sup>b</sup>	Como primer tratamiento biológico n (%) <sup>a</sup>	Como segundo tratamiento biológico o posterior n (%) <sup>a</sup>	Total n (%) <sup>b</sup>	
Etanercept	910 (68)	433 (32)	1.343 (25)	1.707 (66)	881 (34)	2.588 (38)	3.931 (32)
Infliximab	3.521 (98)	72 (2)	3.593 (67)	1.637 (84)	315 (16)	1.952 (29)	5.545 (46)
Adalimumab	287 (82)	65 (18)	352 (7)	1.171 (61)	739 (39)	1.910 (28)	2.262 (19)
Anakinra	49 (66)	25 (34)	74 (1)	11 (17)	52 (83)	63 (1)	137 (1)
Rituximab	1 (100)	0	1 (<1)	47 (21)	176 (79)	223 (3)	224 (2)
Abatacept	0	1 (100)	1 (<1)	11 (31)	25 (69)	36 (<1)	37 (0)
Total	4.768	596	5.364	4.584	2.188	6.772	12.136

<sup>a</sup> Del total de los tratamientos con ese fármaco iniciados en el período de tiempo reseñado.

<sup>b</sup> Del total de los tratamientos iniciados con cualquier fármaco en el período de tiempo reseñado.

**Tabla 3**  
Motivos de suspensión de los tratamientos biológicos, total y de acuerdo con el orden de tratamiento

Motivos de suspensión	En primera opción, n (%)	En segunda opción y posteriores, n (%)
Ineficacia o pérdida de eficacia	1.345 (41)	471 (48)
Acontecimiento adverso	1.416 (43)	366 (37)
Embarazo o deseo gestacional	73 (2)	24 (2)
Pérdida de seguimiento	185 (6)	36 (4)
Remisión	90 (3)	9 (1)
Otros	189 (6)	77 (8)

**Tabla 4**  
Incidencia por 1.000 sujetos al año de seguimiento de acontecimientos adversos de tratamientos biológicos según el tipo, órgano o sistema afectado y de acontecimientos seleccionados, en total y por orden de tratamiento

Incidencia por 1.000 sujetos al año (IC del 95%) por clase sistémica orgánica	Primer tratamiento	Segundo tratamiento y posteriores	Todos
Infecciones e infestaciones	66 (62-71)	66 (59-75)	66 (63-70)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	33 (30-36)	27 (22-32)	32 (29-34)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	16 (14-18)	22 (18-28)	17 (16-19)
Trastornos gastrointestinales	7 (6-9)	13 (10-17)	8 (7-10)
Trastornos del sistema nervioso	7 (6-9)	9 (6-12)	7 (6-9)
Exploraciones complementarias	8 (7-9)	6 (4-9)	8 (7-9)
Trastornos cardíacos	5 (4-7)	6 (4-9)	5 (5-7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	8 (7-9)	9 (6-12)	8 (7-9)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	7 (6-8)	7 (5-10)	7 (6-8)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	4 (3-5)	6 (4-9)	5 (4-6)
Trastornos vasculares	4 (3-5)	4 (3-7)	4 (3-5)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	4 (3-5)	4 (2-6)	4 (3-5)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	5 (4-7)	9 (6-13)	6 (5-7)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	4 (3-5)	7 (5-10)	5 (4-6)
Trastornos oculares	4 (3-5)	3 (2-5)	4 (3-5)
Trastornos renales y urinarios	2 (2-3)	4 (3-7)	3 (2-4)
Trastornos hepatobiliares	3 (3-4)	4 (2-7)	3 (3-4)
Trastornos psiquiátricos	3 (2-4)	3 (2-6)	3 (2-4)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-2)
Trastornos del sistema inmunológico	1 (1-1)	1 (0-3)	1 (1-1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1 (1-2)	3 (1-5)	2 (1-2)
Trastornos endocrinos	1 (1-1)	1 (0-2)	1 (1-1)
Trastornos del oído y del laberinto	1 (1-1)	1 (0-3)	1 (1-1)
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	0 (0-1)	1 (0-3)	0 (0-1)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)
Circunstancias sociales	0 (0-1)	-	0 (0-0)
Insuficiencia cardíaca	1 (0-1)	1 (1-3)	1 (1-1)
Infarto agudo	2 (1-2)	1 (0-2)	1 (1-2)
Tuberculosis	3 (2-4)	1 (0-3)	3 (2-3)
Linfomas	0 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-1)
Desmielinización	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-1)

IC: intervalo de confianza.

posterior tratamiento. La incidencia de acontecimientos adversos mortales fue de 6 (rango de 5 a 7) por 1.000 sujetos al año de seguimiento; de 5 (rango de 5 a 7) con el primer tratamiento biológico y de 7 (rango de 5 a 10) con el segundo o posterior tratamiento. La **tabla 4** muestra la incidencia de acontecimientos adversos por tipo, órgano o sistema afectado, así como algunos tipos concretos de interés, como cáncer o insuficiencia cardíaca, en total y por orden de tratamiento.

Para más información sobre BIOBADASER, se puede acudir a la página web <http://biobadaser.ser.es>.

### Una petición

BIOBADASER es un proyecto de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Debéis hacerlo vuestro, barajar hipótesis y explotarlo como lo pueden hacer los que están más en contacto con el registro. El autor del presente trabajo no se cansará nunca de ofrecérselo como algo vuestro.

### Agradecimientos

Los autores agradecen en especial a todos aquellos que han tenido que lidiar con BIOBADASER desde adentro, entre los que se encuentran JJ Gómez-Reino, B Pérez Zafrilla, MA Descalzo, JM Barrio Olmos, MJ García Yébenes, J Maese, MJ Martínez Blasco y, como no podía ser de otra manera, a todos los que colaboran como grupo BIOBADASER: Agustí Sellas, Basilio Rodríguez y Mireia Barceló (Ciudad Sanitaria Vall d'Hebron); Laura Cebrián, María Montoro (Hospital Gregorio Marañón); Dolores Montesinos (Hospital Universitario Virgen Macarena); Eva Pérez-Pampín (Hospital Clínico Universitario de Santiago); Paloma Vela (Hospital General Universitario de Alicante); Olga Maiz (Hospital de Donostia-Edif. Guipuzcoa); Ana María Ortiz, (Hospital Universitario de La Princesa); Paloma Abreu, Isabel Granados (Hospital Ramón y Cajal); Francisco Javier Manero Ruiz, Chesús Beltrán, Eugenio Gimenez Úbeda, Fernando Jiménez Zorzo, Jesús Marzo, Marta Medrano, Ángela Pecondó (Hospital Universitario Miguel Servet); María Victoria Hernández, Raimon Sanmartí, Juan de Dios Cañete (Hospital Clinic I Provincial); Carlos Rodríguez Lozano, Antonio Naranjo, Soledad Ojeda, Félix Francisco Hernández, Celia Erausquin, Íñigo Rúa, (Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín); Inmaculada Ureña, María Victoria Irigoyen, Laura Cano (Hospital General Carlos Haya); Ana Cruz Valenciano, Manuel Crespo Echeverría, Félix Cavero del Pozo (Hospital Severo Ochoa); Luis Francisco Linares (Hospital Virgen de la Arrixaca); Rosa Roselló Pardo, Carlos Vázquez Galeano (Hospital General San Jorge); Juan Carlos Vesga, Eduardo Cuende (Hospital Txagorritxu); Carmen Idalgo Tenorio (Hospital Virgen de las Nieves); Alexia de Juanes, Beatriz Joven, Javier García (Hospital 12 de Octubre); Delia Reina (Hospital de Bellvitge Princesa D'Espanya); Manuel Fernández Prada (Hospital General Universitario de Guadalajara); Joan Maymo Guarch (Imas. Hospital de L'Esperança y Hospital del Mar); Javier Calvo, Cristina Campos (Hospital General Universitario de Valencia); Isabel Ibero Díaz, Vega Jovani Casado (Hospital General de Elda); Trinidad Pérez Sandoval (Hospital Virgen Blanca); José Raúl Noguera Pons (Hospital General Universitario de Elche); Eduardo Rejón (Hospital Universitario de Valme); Raquel Almodóvar (Hospital Fundación Alcorcón); Manuel Rodríguez Gómez (Complejo Hospitalario de Ourense); Eduardo Collantes Estévez, María del Carmen Castro Villegas (Hospital Universitario Reina Sofía); José Ángel Cabezas Lefler (Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro); Marta Larrosa Padro, Jordi Gratacos Masmitja, Enrique Casado (Consorci Hospitalari del Parc Tauli); María Teresa Ruiz Jimeno, Jaime Calvo Alén (Hospital

Comarcal Sierrallana); María Ángeles Mora (Hospital Universitario de Canarias); Jesús Ibáñez Ruán (Policlínico Vigo, S.A. [Povisa]); Juan José García Borrás, Rosa Negueroles, Luisa Muñoz, José Luis Valero, Desamparados Ybáñez (Hospital La Fe); Eva Tomero Muriel (Hospital General de Segovia); Amalia Sánchez-Andrade Fernández (Hospital Xeral-Calde); Encarnación Saiz Cuenca (Hospital General Morales Meseguer); Montserrat Centellas (Hospital de Mataró); Jordi Fiter Aresté, Luis Espadaler Poch (Hospital Son Dureta); Lucía Pantoja, María Valvanera Pinillos (Hospital del Bierzo); Julia García Consuegra, Rosa Merino (Hospital Infantil La Paz); Javier Rivera, Teresa González Hernández (Instituto Provincial de Rehabilitación [IPR]); Vera Ortiz (Hospital Universitari Germans Trias I Pujol); Carmen Torres, Montserrat Corteguera (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles); Javier Alegre (Hospital General Yagüe); Xavier Arasa (Hospital de Tortosa); Jordi del Blanco Barnusell (Hospital Sant Jaume de Calella); Anna Martínez Cristóbal (Hospital de La Ribera); Inmaculada Bañegil (Hospital de Mendaro); Ángel García Aparicio (Hospital Virgen de La Salud); Emilia Aznar (Hospital Reina Sofía); María Francisca Pina (Hospital Rafael Méndez); Miquel Ángel Belmonte, Juan Beltrán Fabregat (Hospital General de Castellón); Alberto Alonso Ruiz, Esther Uriarte Itzazelaia (Hospital de Cruces); Mauricio Minguez Vega, Gaspar Panadero Tendero (Hospital San Juan de Alicante); Miguel Ángel Abad Hernández, María Torresano (Hospital Virgen del Puerto); Ana Urruticoechea (Hospital Can Misses de Ibiza); José Ivorra (Hospital General de Onteniente y Lluís Alcanyis de Xátiva); Antonio Juan Mas; Jenaro Graña (Hospital Santa Teresa); Saúl Mario Gelman Aizen (Centre Hospitalari Manresa); José Carlos Rosas, Gregorio Santos, Raquel Martín (Hospital del S.V.S. de Villajoyosa); Cristina Hidalgo (Hospital de La Santísima Trinidad); Jaime Fernández Campillo; Víctor Eliseo Quevedo (Hospital Comarcal de Monforte); Isabel Rotes, Estefanía Moreno (Hospital de San Rafael).

### Conflicto de intereses

BIOBADASER se desarrolla en colaboración con la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Los siguientes laboratorios farmacéuticos con productos biológicos para las enfermedades reumáticas en el mercado apoyan económicamente el registro: Schering, Wyeth, Abbott, Roche y Bristol Myers Squibb. Según el acuerdo de colaboración, la aportación económica de todos es igual, y en ningún caso supera al doble de la aportación realizada por la SER o la AEMyPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), lo que garantiza la independencia del registro.

### Bibliografía

- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Rodríguez Valverde V, Martín-Mola E, Montero MD, BIOBADASER Study Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: A multicenter active-surveillance report. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48:2122-7.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero M. D, Pascual-Gómez E, Martín-Mola E, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52:1766-72.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA, BIOBADASER Study Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Care and Research*. 2007;57:756-61.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R72.

5. Gómez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: An observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R29.
6. Carmona L, Descalzo M, Pérez-Pampín E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007;66:880–5.
7. Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Carmona L, BIOBADASER Study Group. Adverse reactions related to the administration of TNF inhibitors. Analysis of a registry of biologic therapy. *Reumatología Clínica.* 2008;4:90–5.