

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Tirofiban (Aggrastat®) - ein Überblick über die derzeitige Publikations- und Studiensituation

Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2000; 7 (2)

84-87

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

DONNERSTAG, 20. JUNI 2019

9.00 - 13.00	WORKSHOPS
	WORKSHOP 1 Kapillarmikroskopie: Raynaud und Differentialdiagnosen
	WORKSHOP 2 Wundmanagement
	WORKSHOP 3 Diabetes-Therapie praxisnah
	WORKSHOP 4 Aktuelle Lipid-Therapie
	WORKSHOP 5 Carotisduplex-Tipps & Tricks
	WORKSHOP 6 Funktionsdiagnostik
13.00 - 14.30	Mittagspause
14.30 - 15.30	SITZUNG 1 (Beinahe-) Fehler und Komplikationen im klinischen Alltag <ul style="list-style-type: none"> • Radiologie • Gefäßchirurgie • Angiologie
15.30 - 16.00	Kaffeepause
16.00 - 17.30	SITZUNG 2 Risiko- und Qualitätsmanagementsysteme im klinischen Alltag <ul style="list-style-type: none"> • Patientensicherheit • Klinisches Risikomanagement • Fehlermanagement: Checklisten und Fehlerberichtssysteme • Podiumsdiskussion

FREITAG, 21. JUNI 2019

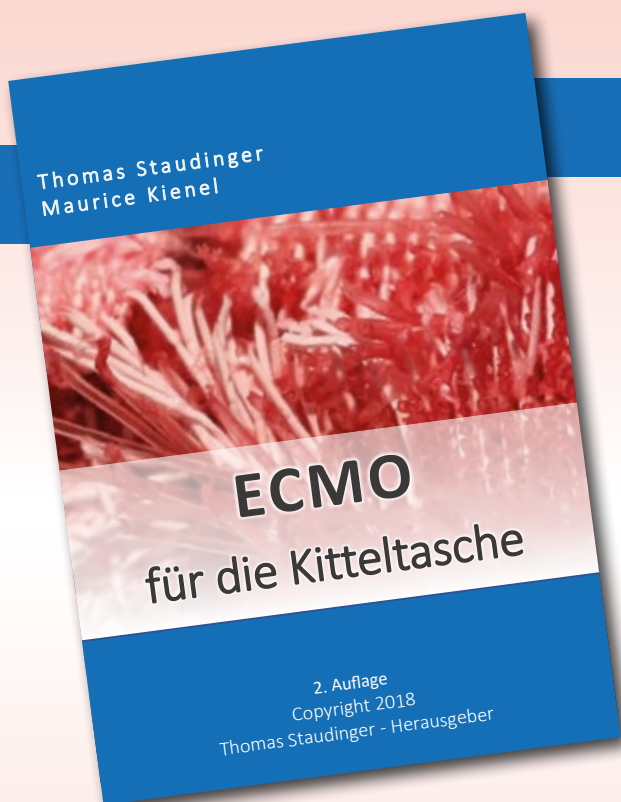
9.00 - 10.30	SITZUNG 3 Endovaskulär – Arterien <ul style="list-style-type: none"> • Atherektomie, Debulking, Laser & Co • BTK („below the knee“)- Interventionen– State of the art • CERAB („Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation“)-Technik • Punktion & Zugang – Möglichkeiten & Komplikationen
10.30 - 11.00	Kaffeepause

11.00 - 12.00	SITZUNG 4 Endovaskulär – Venen <ul style="list-style-type: none"> • Therapiemöglichkeiten der chronisch venösen Insuffizienz • Pelvic Congestion
12.00 - 13.30	Mittagspause
Ab 13.30	Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)
13.30 - 15.00	ÖGIA-SITZUNG 1 Personalisierte antithrombotische Therapie bei Gefäßkrankheiten <ul style="list-style-type: none"> • Antithrombotische Therapie bei PAVK • Antikoagulation bei Tumorpatienten • Thrombophlebitis-Therapie • Antikoagulation im Kindesalter
15.00 - 15.30	Kaffeepause
15.30 - 17.00	ÖGIA-SITZUNG 2 Der geriatrische Gefäßpatient <ul style="list-style-type: none"> • Sarkopenie und Polypharmazie – the „oldest old“ • Antikoagulation und Antiplättchentherapie nach Guidelines • Chirurgie und Intervention beim geriatrischen Patienten • End of life-Diskussion und Therapierestriktionen

SAMSTAG, 22. JUNI 2019

9.00 - 10.30	Posterpräsentation
10.30 - 11.00	Kaffeepause
11.00 - 12.30	SITZUNG 5 Personalisierte Bildgebung in der Gefäßmedizin <ul style="list-style-type: none"> • Moderne Schnittbildgebung • Funktionsuntersuchungen • Gefäßdiagnostik vor Shuntanlagen
12.30	Preisverleihung Poster Award
13.00	Ende

INFOS UND ANMELDUNG: WWW.VASCULAR-SUMMER-ACADEMY.INFO



Ab sofort in unserem Verlag

Thomas Staudinger
Maurice Kienel

ECMO

für die Kitteltasche

2. Auflage Jänner 2019
ISBN 978-3-901299-65-0
78 Seiten, div. Abbildungen
19.80 EUR

TIROFIBAN (AGGRASTAT®) – EIN ÜBERBLICK ÜBER DIE DERZEITIGE PUBLIKATIONS- UND STUDIENSITUATION

PHARMAKOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Tirofiban ist ein Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Rezeptorblocker, ein nicht-peptidisches Tyrosinderivat, dessen Wirkprinzip eine hochspezifische und kompetitive Hemmung der Bindung zwischen aktivierten GP IIb/IIIa-Rezeptoren und dem Liganden Fibrinogen ist.

Abbildung 1 gibt die chemische Struktur von Tirofiban wieder.

Bedingt durch die kompetitive Form der Hemmung ist es nötig, die Plasmaspiegel von Tirofiban zur Unterstützung einer optimalen Wirkung durch permanente Zufuhr der Substanz (Dauerinfusion) hoch zu halten, wobei von einer Mindestdauer der Infusion zur Stabilisierung eines instabilen Patienten von zumindest 48 Stunden, besser 72 Stunden auszugehen ist. In Einzelfällen kann eine längere Infusion nötig sein, wobei die Obergrenze mit 96 bis 120 Stunden angegeben wird.

Wird während einer Tirofiban-Infusion eine perkutane koronare Intervention (PCI; Ballondilatation ± Stent-Implantation) erfolgreich durchgeführt, sollte die Infusion 24 Stunden nach dem erfolgreichen Eingriff abgebrochen werden. Subgruppenanalysen aus

verschiedenen Studien weisen darauf hin, daß Tirofiban in Anwesenheit von Heparin besonders bei Hochrisiko-Patienten effektiver ist als Tirofiban alleine.

Tirofiban zeichnet sich durch einen sehr schnellen Wirkungseintritt – „fast-on-effect“ – aus: Bereits 30 Minuten nach Infusionsbeginn werden in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration der Substanz ca. 90 % der Thrombozytenaggregation gehemmt. Die kurze Plasma-Halbwertszeit ermöglicht auch eine rasche Normalisierung der Thrombozytenfunktion, man spricht in diesem Zusammenhang auch gerne von einem „fast-off-effect“. Innerhalb von 8 Stunden nach Beendigung der Infusion kehren die Thrombozytenaggregation und die Blutungszeit wieder auf die Ausgangswerte zurück. Die für die klinische Hämostase erforderliche Thrombozytenfunktion ist ca. 4–6 Stunden nach Ende der Behandlung mit Tirofiban wiederhergestellt.

PUBLIZIERTE KLINISCHE STUDIEN MIT TIROFIBAN

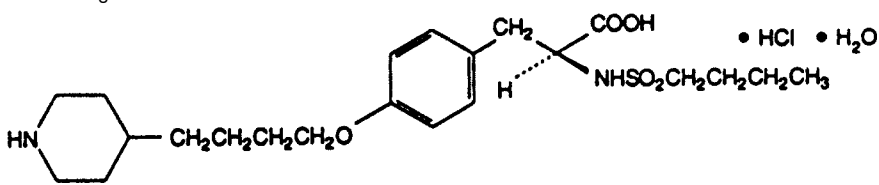
In der PRISM-Studie führte die Therapie mit Tirofiban + Aspirin nach 2 Tagen gegenüber Heparin + Aspirin zu einer Risikoreduktion von 33 % (5,6 % Heparin versus 3,8 % Tirofiban, $p = 0,014$)

des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt oder refraktäre Ischämie) [1].

In einer weiteren Veröffentlichung von Subdaten aus der PRISM-Studie konnte gezeigt werden, daß nach 30 Tagen das Risiko für Tod und Myokardinfarkt bei Patienten mit positivem Troponin I-Nachweis 13 % betrug, während Patienten mit negativem Troponin I in nur 4,3 % diesen Endpunkt erreichten. Diese signifikante Reduzierung des Risikos für die Gruppe mit erhöhtem Troponin I unter Behandlung mit Tirofiban wurde unabhängig davon gefunden, ob sich die Patienten zusätzlich zur konservativen Therapie einem kardiovaskulären Eingriff unterziehen mußten oder nicht [2].

In der RESTORE-Studie wurden insgesamt 2141 Patienten, die aufgrund einer instabilen Angina pectoris oder eines akuten Myokardinfarktes (beides Hochrisikopatienten) für eine perkutane Koronarintervention vorgesehen waren, eingeschlossen [3]. Die „verum“-behandelten Patienten erhielten vor der Intervention einen Tirofiban-Bolus gefolgt von einer 36stündigen Tirofiban-Infusion. Der primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder neuerliche Revaskularisierungsmaßnahme nach 30 Tagen) wurde auf 10,3 % in der Verumgruppe verglichen mit Placebo (12,2 %) gesenkt. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16 %, ergab aber rechnerisch keinen signifikanten Unterschied [3]. Ebenso zeigt sich im Langzeit-Follow-up nach 6 Monaten kein signifikanter Unterschied (Risikoreduktion in der Verumgruppe 11 %) [4].

Abbildung 1: Biochemische Struktur von Tirofiban



Die relative Risikoreduktion betrug in der RESTORE-Studie zu den sekundären Endpunkten 38 % (nach 48 Stunden) und 27 % (nach sieben Tagen). Beide Werte waren statistisch signifikant ($p = 0,005$ und $p = 0,022$) [3]. Wurden nur akute Revaskularisationen als Revaskularisierungsendpunkt an den Tagen 2, 7 und 30 untersucht, dann ergaben sich folgende relative Risikoreduktionen in der mit Tirofiban behandelten Gruppe im Vergleich zu den placebobehandelten Patienten: 40 % ($p = 0,02$), 30 % ($p = 0,039$) und 24 % ($p = 0,052$) [3].

In der PRISM PLUS-Studie gehörten mehr Patienten einer Hochrisikogruppe an als in PRISM: 58 % der Patienten hatten ST-Strecken-Senkungen verglichen mit 32 % in der PRISM-Studie und wurden innerhalb von 12 Stunden behandelt. Außerdem wurde in PRISM PLUS Tirofiban über einen längeren Zeitraum verabreicht als in der PRISM-Studie (im Mittel 71,2 vs. 45,6 Stunden). Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Vorteil der Kombination Tirofiban + Heparin gegenüber Placebo + Heparin in bezug auf den kombinierten Endpunkt bis zu 6 Monaten [5]. Am 7. Tag nach der Intervention konnte das Risiko für den primären Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt oder refraktäre Ischämie) in der Tirofiban + Heparin-Gruppe um 32 % ($p = 0,004$) im Vergleich zur Placebo + Heparin-Gruppe gesenkt werden, nach 6 Monaten immerhin noch um 19 % ($p = 0,02$). Beim primären Endpunkt nach 7 Tagen reduzierte Tirofiban + Heparin das Risiko einer therapierefraktären Ischämie um 30 % ($p = 0,02$) und das Risiko eines Myokardinfarktes um 43 % ($p =$

$0,006$). Diese signifikante Risikoreduktion beim Myokardinfarkt blieb bis zu 6 Wochen erhalten (30 %; $p = 0,05$), konnte aber für die anderen individuellen Endpunkte nicht mehr gezeigt werden. Nach 6 Monaten war die therapierefraktäre Ischämie der einzige noch signifikant unterschiedliche individuelle Endpunkt (24 %; $p = 0,05$) [5].

Insgesamt wurden bei ca. 90 % der Patienten der PRISM PLUS-Studie diagnostische Koronarangiographien durchgeführt, wobei ca. 30 % der Placebo + Heparin-Gruppe und 31 % der Tirofiban + Heparin-Gruppe sofort eine PCI durchmachten. Tirofiban senkte signifikant den kombinierten Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, therapierefraktäre Angina oder neuerliche Hospitalisierung wegen instabiler Angina) von 15,3 % (nur Heparin) auf 8,8 %, das entspricht einer relativen Risikoreduktion von 45 % ($p = 0,001$) [5]. In jeder der beiden Gruppen wurde bei 23 % der Patienten eine Bypass-Operation durchgeführt. Bei Patienten, die sich keiner Revaskularisierungsmaßnahme unterziehen mußten (offenbar Patienten mit geringerem Risikoprofil), war der kombinierte Endpunkt nach 30 Tagen zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Placebo + Heparin: 16,8 %; Tirofiban + Heparin: 14,8 %) [5].

In einer angiographischen Substudie zu PRISM PLUS konnte nachgewiesen werden, daß dieser klinische Benefit bei Patienten mit früher PCI vermutlich darauf zurückzuführen ist, daß Tirofiban die intrakoronare Thrombusgröße signifikant reduzierte und die TIMI-3-Fluß-

Rate nach Intervention signifikant verbesserte [6].

Die Verabreichung von Tirofiban zur Standardtherapie führte in allen untersuchten Subgruppen der PRISM PLUS-Studie (Alter, Geschlecht, Rasse, Vortherapie u. a. m.) zu einer Verbesserung der Effizienz. Die Gruppe der Diabetiker profitierte ganz besonders von der Tirofiban-Gabe: Das Risiko von Tod oder Myokardinfarkt wurde gegenüber Heparin alleine um 88 % nach 7 Tagen, um 73 % nach 30 Tagen und um 47 % nach 6 Monaten verringert, was eine absolute Risikoreduzierung von 8 % über den gesamten Zeitraum bedeutet.

Die kanadische Substudie von PRISM PLUS untersuchte an insgesamt 834 Patienten, ob es zwischen Patienten, die direkt in Spitälern mit Herzkatheterausrüstung aufgenommen wurden, Unterschiede gab gegenüber Patienten, die in einem Spital ohne Herzkatheter aufgenommen wurden: Alle Patienten profitierten in gleicher Weise von einer Therapie mit Tirofiban, unabhängig davon, ob im Aufnahmespital eine Herzkatheter-Einrichtung vorhanden war oder ob die Patienten erst in eine entsprechende Institution transferiert werden mußten.

Kürzlich wurde die ACUTE I-Studie publiziert, in der erstmalig die gemeinsame Verabreichung eines GPIIb/IIIa-Antagonisten gemeinsam mit einem niedermolekularen Heparin untersucht wurde. Es zeigte sich, daß die gemeinsame Gabe von Tirofiban und Enoxaprin hinsichtlich der Nebenwirkungsrate gut verträglich ist und daß die Pharmako-

kinetik von Tirofiban durch die gleichzeitige Verabreichung von Enoxaprin nicht beeinträchtigt wurde [7]. Es zeigte sich ein Trend hinsichtlich einer verstärkten Hemmung der Plättchenaggregation unter der Kombinationstherapie, die derzeit auch in einer größer angelegten klinischen Studie (ACUTE II) getestet wird.

NEBENWIRKUNGEN DER TIROFIBAN-THERAPIE

Tirofiban wurde von den bisher untersuchten ungefähr 8000 Patienten in den verschiedenen Studien generell sehr gut vertragen.

Am häufigsten wurde erwartungsgemäß über Blutungskomplikationen berichtet. Als Kriterien für eine schwere Blutung („major bleeding“) wurden dabei meistens die TIMI-(Thrombolysis in Myocardial Infarction-)Kriterien herangezogen: Abfall des Hämoglobins um > 50 g/l, intrakranielle Blutung, Herzbeutelamponade [8]. „Major bleedings“ fanden sich in der PRISM-Studie in derselben Höhe wie mit Heparin alleine (0,4 %) [1]. In der RESTORE-Studie (2,4 vs. 2,1 %) und in der PRISM PLUS-Studie (1,4 vs. 0,8 %) kam es jeweils zu einem nicht signifikant höheren Trend an schweren Blutungen in der Tirofiban + Heparin-Gruppe gegenüber Heparin alleine [3, 5]. Allerdings mußte in der PRISM PLUS-Studie in der Tirofiban-Gruppe häufiger die Therapie wegen Blutungen abgesetzt werden als in der Heparin-Gruppe (3,5 % vs. 1,3 %; $p = 0,004$) [5]. Bluttransfusionen waren in allen

genannten Studien unter Tirofiban nicht signifikant häufiger nötig als unter Heparin alleine: PRISM (2,4 vs. 1,4 %); RESTORE (3,5 vs. 2,2 %); PRISM PLUS (4,0 vs. 2,8 %) [1, 3, 5]. Die Zahl intrakranieller Blutungen war unter Tirofiban extrem gering und lag unter der Zahl intrakranieller Blutungen unter Heparin-Behandlung [1, 3, 5].

Die zweithäufigste Nebenwirkung einer Tirofiban-Therapie ist das Auftreten einer Thrombozytopenie. Eine Thrombozytopenie von < 90.000 Zellen/ μ l konnte in 1,9 % der mit Tirofiban + Heparin behandelten Patienten (PRISM PLUS), in 1,1 % der mit Tirofiban alleine behandelten Patienten (PRISM) und in 0,8 % (PRISM PLUS) bzw. 0,4 % (PRISM) der mit Heparin behandelten Patienten nachgewiesen werden. Die Werte unterschieden sich dabei in den jeweiligen Studien signifikant [1, 5]. Patienten mit PCI und Tirofiban + Heparin unterschieden sich jedoch nicht von Patienten mit PCI + Heparin alleine.

LAUFENDE UND GEPLANTE KLINISCHE STUDIEN MIT TIROFIBAN

Neben der eben erwähnten ACUTE II-Studie hat kürzlich die Patientenrekrutierung für die „A to Z“-Studie begonnen. Dabei handelt es um eine Studie, in der insgesamt 4500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht werden. Ziel der „A to Z“-Studie ist es, den möglichen Nutzen einer Behandlung der instabilen Angina pectoris und des „non-Q-wave“-Myokardin-

farktes mit einer frühzeitig eingeleiteten, intensiven Statintherapie (Simvastatin; ZOCORD®) in Kombination mit einer Tirofiban-Therapie in der Akutphase zu untersuchen.

Von besonderem Interesse wird die TARGET-Studie sein (der Beginn ist im Laufe des Jahres 2000 vorgesehen), in der Tirofiban sowohl bei akuten als auch bei der elektiven PCI mit geplanter Stentimplantation in direktem Vergleich zu Abciximab (ReoPro®) untersucht werden soll. Dabei soll eine Wirkungsgleichheit von Tirofiban und Abciximab bei der PCI + Stent-Implantation überprüft werden. Es ist geplant, in die TARGET-Studie 4300 Patienten einzuschließen, die alle einer PCI unterzogen werden und zusätzlich entweder 12 Stunden Abciximab oder 24 Stunden AGGRASTAT® verabreicht bekommen.

Weiters ist die FASTER-Studie in Planung, bei der die adjuvante Gabe von AGGRASTAT zusätzlich zu einer Thrombolyse-Therapie beim Myokardinfarkt untersucht werden soll.

ZUSAMMENFASSUNG

Die derzeitige Zulassung für Tirofiban in Österreich beinhaltet Patienten mit instabiler Angina und/oder „non-Q-wave“-Myokardinfarkt, die primär medikamentös-konservativ behandelt werden, aber auch solche Patienten, bei denen im Rahmen der weiteren Behandlung eine PCI nötig werden könnte. Die Substanz ist somit sowohl für Spitäler mit Herzkathetherieinrichtung, als

auch im besonderen für Spitäler ohne Herzkathetereinrichtung von Interesse. Tirofiban ermöglicht durch die klinische Stabilisierung eines Hochrisikopatienten mit instabiler Angina pectoris/„non-Q-wave“-Infarkt eine Überbrückung der Planungsphase für eventuelle invasive Eingriffe (z. B. Transport in ein Spital mit Herzkatheterausstattung).

Noch einmal besonders hervorgehoben werden soll die Tatsache, daß die Therapie mit Tirofiban vor allem bei Patienten mit instabiler Angina pectoris und hohem Risikoprofil (therapie-refraktäre instabile Angina, Postinfarkt-Angina, troponinpositive instabile Angina) seine höchste Effizienz zeigt und entsprechend auch angewendet werden soll.

Noch nicht völlig geklärt ist zum momentanen Zeitpunkt die Effizienz und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit niedermolekularen Heparinen sowie mit Thrombolytika (im akuten Myokardinfarkt).

Da das internationale wissenschaftliche Interesses an Tirofiban

nicht zuletzt wegen seiner günstigen Preis-Leistungs-Relation sehr groß ist, ist zu erwarten, daß in Kürze klinisch relevante Daten über Tirofiban in allen Therapieoptionen des akuten Koronarsyndroms vorliegen werden.

Literatur:

1. PRISM Study Investigators. PRISM: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–1504.
2. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999; 354: 1757–62.
3. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 367–8.
4. Gibson CM, Goel M, Cohen DJ, et al. for the RESTORE Investigators. Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 28–34.
5. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and

Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488–97.

6. Zhao X, Theroux P, Snapinn SM et al. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. Angiographic results from the PRISM-PLUS trial. *Circulation* 1999; 100: 1609–15.

7. Cohen M, Theroux P, Weber S et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaprin in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 1999; 71: 273–81.

8. Rao AK, Pratt C, Berke A et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial – phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1–11.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Universitätsklinik für
Innere Medizin II
Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

e-mail: kurt.huber@univie.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

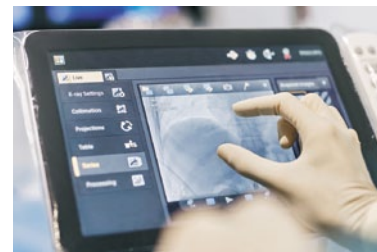
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)