

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Aktuelle
Thrombolysestrategien
Innsbruck, 14. Juni 2002, 4.
Gemeinsamen Jahrestagung
Österr. Gesellschaft f.
Internistische und Allgemeine
Intensivmedizin und Deutsche
Gesellschaft f. Internistische
Intensivmedizin und
Notfallmedizin**

**Bewertung alter und neuer Thrombolytika beim
akuten Myokardinfarkt: Indikation, Caveats
und Erwartungen**

Hoffmeister HM

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2002; 9 (Supplementum C), 3-5*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal **Journal für Pneumologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

Bewertung alter und neuer Thrombolytika bei akutem Myokardinfarkt: Indikation, Caveats und Erwartungen

H. M. Hoffmeister

■ Einleitung

Ziel der Thrombolyse-therapie beim akuten Myokardinfarkt ist die möglichst rasche und stabile Reperfusion des von der Infarzierung bedrohten, durch den Gefäßverschluss akut ischämischen Myokards. Aufgrund der von subendokardial zentrifugal fortschreitenden Übergangszone von irreversibler Schädigung zu nicht irreversibler Schädigung ist die erforderliche Geschwindigkeit der Thrombolysen im Hinblick auf einen noch zu erzielenden Nutzen an reperfundiertem und nichtnekrotischem Myokardgewebe vorgegeben. In Abhängigkeit von der Schwere der Ischämie, mit determiniert durch den myokardialen Sauerstoffbedarf und den residualen Koronarfluß im Gebiet hinter der verschlossenen Koronararterie (weitgehend durch die Kollateralisation bedingt), ist innerhalb von 3–6 bzw. in manchen Fällen auch erst 10 bis ca. 12 Stunden die definitive Infarktgröße erreicht. Jede Wiedereröffnung vor diesem Zeitpunkt könnte, in individueller Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Nekrosierung, ein mehr oder weniger großes bedrohtes Areal vor der Infarzierung bewahren. Vor diesem Szenario sind fibrinolytische Substanzen zur Therapie des akuten Myokardinfarkts entwickelt und als Thrombolytikatherapie mit entsprechender Begleitmedikation eingesetzt worden. Heute ist die Akut-PTCA (ggf. in Kombination mit Stentimplantation) als konkurrierendes Verfahren in der Kardiologie möglich. Das Ziel einer heutigen Reperfusionstherapie muß es unabhängig vom Verfahren sein, eine schnellstmögliche Reperfusion zu erreichen.

Das ideale Thrombolytikum sollte in diesem Szenario deshalb möglichst sofort wirken und in aller kürzester Zeit möglichst bei allen Patienten nicht nur eine mäßige Reperfusion, sondern einen ungehinderten Koronarfluß einschließlich einer optimalen Gewebepерfusion reetablieren; es sollte eine Pharmakokinetik haben, sodaß eine Bolusadministration ausreicht, um dadurch kompliziertere Infusionsschemata zu vermeiden, und es sollte eine hohe Fibrinspezifität haben, um durch eine sogenannte thrombuspezifische Wirkung möglichst nur im Bereich des thrombotischen Verschlusses, nicht aber systemisch die Fibrinolyse zu stimulieren. Dies würde auch eine paradoxe Thrombinaktivierung vermeiden. Neben der hohen Effektivität einerseits sollte es andererseits eine minimale bis möglichst gar keine Blutungsrate besitzen, vor allem bezogen auf intrakranielle Blutungen. Diese ideale Substanz sollte möglichst zu geringen Kosten erhältlich sein, um einen weiten Einsatz zu erleichtern.

■ Thrombolytika der 1. und 2. Generation

Streptokinase war die erste in verschiedenen kleineren und dann auch in großen Studien untersuchte fibrinolytische Substanz zur Thrombolyse-therapie des akuten Myokardinfarkts. Nachdem zunächst kleinere Studien kein eindeutiges Ergebnis erzielt hatten, ergab dann die Verwendung einer Dosis von 1,5 Mio. Einheiten innerhalb einer Stunde überzeugendere Ergebnisse, insbesondere nachdem sowohl durch experimentelle Studien zum zeitlichen Ablauf der Infarktgrößen- ausdehnung als auch durch koronarangiographische Studien das pathophysiologische Verständnis für Genese und Ablauf des akuten Myokardinfarkts weiter ausgebaut wurde. Diese thrombolytische Therapie erzielt Offenheitsraten von ca. 50 % nach 90 Minuten in Abhängigkeit vom – als relevante Grenze betrachteten – TIMI-Grad. Die reinen TIMI-3-Offenheitsraten liegen initial noch darunter. Als Nachteil der Streptokinasetherapie gegenüber später entwickelten Schemata ist die relativ langsamere Wirkung bzw. die geringere Offenheitsrate zu vergleichbaren Zeitpunkten zu sehen. Möglicherweise wären durch modifizierte Schemata hier noch Verbesserungen erreichbar, der dazu erforderliche sehr große Studienumfang, um dies zu evaluieren, erscheint heute aber nicht mehr realisierbar. Dennoch ist Streptokinase das weltweit am meisten verwendete Thrombolytikum beim akuten Myokardinfarkt. Neben dem langsameren Wirkungseintritt besitzt Streptokinase noch weitere negative Eigenschaften. Durch die geringe Fibrinspezifität kommt es zu einer massiven systemischen Fibrinolyse und Plasminaktivierung. Diese führt wiederum über den von Ewald und Eisenberg [1] *in vitro* beschriebenen Mechanismus zu einer massiven systemischen Gerinnungsaktivierung mit einer paradoxen Thrombinstimulation [2]. Andererseits führt Streptokinase über verschiedene Mechanismen neben der paradoxen Thrombinaktivierung zu einer weit über ihre Halbwertszeitbedingte Wirksamkeit hinaus andauernden Gerinnungsstörung mit Blutungsneigung. Diese kann am ehesten durch Bestimmung des Fibrinogens nach Clauss abgeschätzt werden; hierbei dient dieser Test weniger der exakten Quantifizierung des Fibrinogens denn als globaler Gerinnungstest. Aus diesem Grund wird die eigentlich wegen der erheblichen Thrombinstimulation wünschenswerte Begleitheparinisierung kontrovers diskutiert und erhält dementsprechend keine höhere Evidenz in Leitlinien. Wegen der Blutungskomplikationen werden derzeit auch subkutane Heparinisierungsprotokolle statt der intravenösen Vollheparinisierung empfohlen. Andere Autoren beginnen erst nach Streptokinasegabe verzögert mit einer Heparinisierung. Zudem kann ein sehr ausgeprägter Abfall des Plasminogens durch die Plasminaktivierung über einen sogenannten „Plasminogen-Steal“ zur Herabsetzung der lokalen Effektivität der Streptokinase führen. Weiterhin gibt es mögliche immunologische Reaktionen auf Streptokinase. Diese wurden in der Vergangenheit allerdings überschätzt und führten zur vorherigen Gabe von Kortikosteroiden, was derzeit nicht mehr durch-

Aus dem Städtischen Klinikum für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin, Solingen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Hans Martin Hoffmeister, Städtisches Klinikum für Kardiologie und Allgemeine Innere Medizin, Gotenstraße 1, D-42653 Solingen; E-Mail: hoffmeister@klinikumsolingen.de

geführt wird. Es ist bekannt, daß ein großer Teil der sogenannten „allergischen Reaktionen“ eine durch die systemische Plasminaktivierung bedingte Aktivierung des Bradykinin-systems mit entsprechendem Blutdruckabfall ist. Zusammenfassend stellt die Streptokinase ein wirksames Thrombolytikum beim Myokardinfarkt dar, welches allerdings durch ein gegenüber moderneren Thrombolytika deutlich ausgeprägteres Nebenwirkungsspektrum einschließlich einer globalen Störung des Gerinnungssystems gekennzeichnet ist. Dennoch ist die Substanz aufgrund ihrer günstigen Einsatzkosten weltweit das am häufigsten verwendete Thrombolytikum beim akuten Myokardinfarkt und wird als Differentialindikation eher bei Patienten mit vermutlich nicht vitalbedrohlichen, nicht sehr großen Infarkten eingesetzt. Zudem wird aus Ergebnissen der GUSTO I-Studie [3] schlußgefolgert, daß diese Substanz eher günstig bezüglich Hirnblutungen eingesetzt werden kann. Eine Bestätigungsstudie zu dieser Ansicht gibt es allerdings nicht.

■ Alteplase

Alteplase ist der natürlich vorkommende Gewebetyp-Plasminogenaktivator, der jetzt rekombinant hergestellt werden kann. Er besitzt eine deutlich größere Fibrinspezifität als die Streptokinase und führt damit zu einer kleineren, wenngleich nachweisbaren systemischen Thrombinaktivierung. Entsprechend hatte es sich in Studien als erforderlich erwiesen, daß zu dieser Substanz Heparin parallel intravenös gegeben werden muß. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muß Alteplase als Perfusor gegeben werden, nach Evaluierung verschiedener Infusionsschemata hat sich derzeit die gewichtsadaptierte Kurzzeitinfusion nach initialer Bolusgabe (sogenanntes „Front-loaded-“ oder „Neuhaus-Schema“) als wirksam gezeigt. Dieses Schema gilt auch heute noch als Goldstandard der thrombolytischen Therapie beim akuten Myokardinfarkt, es hat sich in der GUSTO III-Studie [4] als signifikant besser gegenüber der Streptokinasthrombolyse erwiesen. Für dieses Thrombolytikum der zweiten Generation bestehen weltweit relativ umfangreich dokumentierte Erfahrungen. Neben der Rolle als derzeitiger Goldstandard der Thrombolysetherapie bei ca. 20 % besseren Reperfusionen nach 90 Minuten im Vergleich zu Streptokinase wurde Alteplase auch erfolgreich für Kombinationen mit PTCA [5] und in Kombination mit anderen Begleitstoffen getestet.

■ Thrombolytika der 3. Generation

Die Thrombolytika der 3. Generation, soweit sie klinisch zugelassen sind bzw. zumindest bereits ausgiebig klinisch getestet wurden, basieren auf Weiterentwicklungen des natürlich vorkommenden Gewebetyp-Plasminogenaktivators. Durch unterschiedliche Manipulationen am Molekül wurde versucht, die Fibrinspezifität zu steigern, die Resistenz gegenüber dem Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI), dem wesentlichen plasmatischen Inhibitor, zu reduzieren und die Halbwertszeit im Plasma zu verlängern.

Die erste dieser Substanzen war die **Retenaplaste**, die aufgrund ihrer verlängerten Wirkdauer nicht mehr als aufwendiges Perfusorschema, sondern als Doppelbolus verabreicht werden konnte. Das getestete und zugelassene Thrombolyse-

protokoll für den akuten Myokardinfarkt besteht aus 2×10 Einheiten in Abstand von einer halben Stunde intravenös, eine Gewichtsadaptation erfolgt allerdings nicht. Die Fibrinspezifität der Reteplase ist nicht höher als die des Thrombolytikums der 2. Generation Alteplase, sondern liegt sogar gering niedriger. Entsprechend kommt es zu einer paradoxen Thrombinstimulation [2], eine systemische Heparinisierung ist erforderlich. Bezüglich Mortalität und anderer relevanter Daten hatte sich klinisch kein bedeutsamer Unterschied zur Alteplase beim akuten Myokardinfarkt gefunden [4].

Weitere Substanzen wiesen dann eine längere Halbwertszeit auf, sodaß sie als Einmal-Bolus-Thrombolytika gegeben werden können. Dies war zum einen die **Lanoteplase**, die wegen erhöhter Hirnblutungsraten nach der INTIME II-Studie nicht mehr weiter verfolgt wurde, und die **Tenecteplase**, welche sich in der ASSENT II-Studie als dem bisherigen Goldstandard Alteplase vergleichbar erwies [6]. Tenecteplase weist darüber hinaus von den klinisch zugelassenen Thrombolytika die höchste Fibrinspezifität auf, es ist keine zusätzliche paradoxe Thrombinaktivierung nachweisbar, und es kommt zu keinem Fibrinogenabfall [7].

Wenngleich keines der Thrombolytika der 3. Generation in Studien günstigere Mortalitätsraten als der Goldstandard Alteplase erzielen konnte, so sollte die Relevanz der Verbesserungen dennoch nicht unterschätzt werden: Die Studienkriterien geben nur sehr bedingt die klinische Realität wieder. Es ist bekannt, daß gegenüber Registern die Sterblichkeit in den Studienpopulationen nur etwa ein Drittel beträgt. Aufgrund dieser niedrigen Mortalität können auch Verbesserungen der Substanzen keine relevanten weiteren Senkungen der Mortalität erzielen. Es kann spekuliert werden, ob unter klinischen Alltagsbedingungen günstigere pharmakologische Profile und geringere Nebenwirkungsraten jenen Patienten, welche im Vergleich zur Studienpopulation aufgrund ihres statistischen Risikos als Hochrisikopatienten anzusprechen sind, nicht doch deutliche Vorteile bieten mögen. Aufgrund ihrer günstigeren Kinetik mit der Möglichkeit der Bolusgabe sind die Thrombolytika der 3. Generation auch vermehrt auf ihre Eignung als Thrombolytika für die prähospitalen Thrombolyse oder die Thrombolyse bereits in der Notaufnahme untersucht worden. Hier kann möglicherweise durch die einfachere Applikationsweise über die Zeitersparnis ein deutlicher Gewinn am Myokard erzielt werden. Dies wäre insbesondere deshalb wünschenswert, weil derartige zeitliche Verbesserungen das Risiko-Nutzen-Profil eindeutig verbessern können, da keine Steigerung der Nebenwirkungsrate, insbesondere der gefürchteten intrakraniellen Blutungsrate, auftritt. Relevante intrakranielle Ereignisse sind unter thrombolytischer Therapie im Bereich von 0,5 bis 1,5 % anzusiedeln, wobei der Bereich der hämorrhagischen Insulte unter 1 % liegen sollte. Zu berücksichtigen bei dieser Betrachtung ist auch, daß bereits im natürlichen Verlauf des akuten Myokardinfarkts Schlaganfälle durch thromboembolische Ereignisse vorkommen.

■ Begleitmedikation

Ein aktueller Aspekt der Therapie mit Thrombolytika ist die Begleitmedikation. Während seit mehr als einem Jahrzehnt die Kombinationsmedikation mit Aspirin als Standard angesehen wird, ist die antithrombotische Therapie mit Beeinflus-

sung der plasmatischen Gerinnung Gegenstand der Diskussion. Oben wurde bereits dargelegt, daß eine Heparinisierung erforderlich ist. Aufgrund des Risikos intrakranieller Hirnblutungen mit steigender PTT sind in den letzten Jahren die Höhe des initialen Bolus der Heparin-gabe und auch die initiale Standarddosis des Heparinperfusors reduziert worden. Möglicherweise können durch die neuen, fibrinspezifischeren Thrombolytika hier weitere Einsparungen an Heparin erzielt werden, ohne daß die Reokklusionsrate steigt. Untersucht wurde in der letzten Zeit außerdem die Kombination mit Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten zur Plättchenbeeinflussung. Hierfür wurde die Dosis des Thrombolytikums reduziert und der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonist Abciximab in der gleichen Dosis appliziert, wie er bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Vorstudien validiert worden war [8, 9]. Die Studienergebnisse ließen allerdings keine ausgeprägten Verbesserungen der Mortalität in der GUSTO V-Studie erkennen. Subgruppenanalysen könnten allerdings noch Trends aufzeigen, für welche Untergruppen von Patienten eine solche Kombination möglicherweise doch sinnvoll ist.

Ein anderer Ansatz verfolgt die Kombination von Thrombolytika mit niedermolekularem Heparin. In der ASSENT III-Studie war Tenecteplase mit niedermolekularem Heparin in einem Arm kombiniert worden; die Effektivität lag gegenüber der Kombination mit Standardheparinen etwas besser, wie dies auch in der Kombination von Tenecteplase mit einem Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten gewesen war. Aufgrund des geringeren Umfanges der ASSENT III-Studie gegenüber den letzten GUSTO-Studien und aufgrund des dreiarmigen Aufbaus dieser Studie waren die Fallzahlen allerdings zu gering, um Vorteile bezüglich Sterblichkeit für einen der Kombinationsarme zu belegen. Für kombinierte klinische Endpunkte allerdings erscheint, insbesondere unter Berücksichtigung der Blutungskomplikationen, die Kombination von Tenecteplase mit niedermolekularem Heparin als besonders interessant. Dies nicht zuletzt auch deshalb, weil es sich hierbei um ein sehr einfach anzuwendendes Applikations-schemata unter Berücksichtigung einer Gewichtsadaptation handelt. Möglicherweise können solche Schemata – ohne unter den künstlichen Studienbedingungen schon faßbar die Mortalität zu senken – auch die myokardiale Perfusion günstiger beeinflussen als die alleinige Wiedereröffnung des Verschlusses der Koronararterien. Untersuchungen der letzten Zeit haben gezeigt, daß selbst bei Vorliegen eines sogenannten

TIMI-3-Flusses, also eines auf der Ebene der epikardialen Gefäße ungehinderten Koronarflusses, ausgeprägte Perfusionsstörungen auf myokardialer Ebene bestehen können, welche den Reperfusionserfolg einschränken. Hier ist einer der Ansatzpunkte der kombinierten Therapie zu sehen.

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Kombinierbarkeit der thrombolytischen Therapie mit der PTCA bzw. Stentimplantation. Hier könnten Schemata, welche eine halbe Thrombolytikumdosis mit einer vollen Dosis des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten kombinieren, möglicherweise eine günstigere und die Reperusionszeit positiv beeinflussende Vorbehandlung darstellen, insbesondere wenn das Zeitfenster bis zur mechanischen Gefäßwiedereröffnung nicht kurz genug ist. Ähnliches hatte vom Ansatz her schon die PACT-Studie [5] mit positiven Ergebnissen untersucht. Für derartige Kombinationen zwischen Thrombolytischeschemata und akuter Koronarintervention, möglicherweise unter Berücksichtigung von Aspekten eines prähospitalen Lysebeginnes mit nachfolgender Gabe eines Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, fehlen aber noch entsprechende Studien. Aufgrund der besseren Steuerbarkeit und des übersichtlicheren Eingriffes in das Gerinnungs- und Fibrinolyse-system sollten für derartige Weiterentwicklungen bevorzugt Thrombolytika der 3. Generation eingesetzt werden.

Literatur

1. Ewald GA, Eisenberg PR. Plasmin-mediated activation of contact system in response to pharmacological thrombolysis. *Circulation* 1995; 91: 28–36.
2. Hoffmeister HM, Szabo S, Kastner C, Beyer ME, Helber U, Kazmaier S, Wendel HP, Heller W, Seipel L. Thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: Comparison of procoagulant effects of streptokinase and alteplase regimen with focus on the kallikrein system and plasmin. *Circulation* 1998; 98: 2527–33.
3. The GUSTO Investigators. An international randomized trial and comparing thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673–82.
4. The GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337: 1118–23.
5. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Morreyra E, Taboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbec S, Lundergan CF. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 34: 1963–5.
6. Assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) investigators. Single bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716–22.
7. Szabo S, Letsch R, Ehlers R, Walter T, Kazmaier S, Helber U, Hoffmeister HM. Absence of paradoxical thrombin activation by fibrin specific thrombolytics in acute myocardial infarction. Comparison of single bolus tenecteplase and front-loaded alteplase. *Thrombosis Res*; in press.
8. The GUSTO-V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1905–14.
9. The ASSENT-III Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-III randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605–13.

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](#)