

Jahrgang 41

Nummer 11/2019

Vorhofflimmern (R. Ebrahimi, L. Haegeli) 41

Bei der Mehrheit der Kranken mit einem Vorhofflimmern ist eine wirksame Thromboembolie-Prophylaxe die wichtigste therapeutische Massnahme. In den aktuellen Leitlinien wird empfohlen, eine orale Antikoagulation mit Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien durchzuführen, wobei eine sorgfältige Individualisierung indiziert ist. Besonders eine Mehrfachhemmung der Blutgerinnung mit oralen Antikoagulantien und Plättchenhemmern stellt ein erhebliches Blutungsrisiko dar. Neben der Antikoagulation können verschiedene Interventionen (Verschluss des linken Vorhofs, Katheterablation) sowie Antiarrhythmika in Betracht gezogen werden.

Update

Vorhofflimmern

R. Ebrahimi & L. Haegeli

Vorhofflimmern ist die häufigste Form von Herzrhythmusstörungen. Sie betrifft derzeit etwa 1-2% der Bevölkerung mit weltweit zunehmender Prävalenz. Allein aufgrund des demographischen Wandels ist eine weitere deutliche Zunahme zu erwarten. Die wichtigsten Elemente der Therapie des Vorhofflimmerns sind eine wirksame Thromboembolie-Prophylaxe sowie eine Rhythmus- oder Frequenzkontrolle.¹ Dieser Artikel soll ein übersichtliches Update der medikamentösen und interventionellen Therapiemöglichkeiten vermitteln.

Indikation zur oralen Antikoagulation

Zur Verhinderung des Auftretens der relevantesten Komplikation des Vorhofflimmerns, eines Schlaganfalls, ist die Indikation einer therapeutischen Antikoagulation zu evaluieren. In den aktuellen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) wird zur Risikoabschätzung der *CHA2DS2-VASc-Score* empfohlen, siehe Tabelle 1.² Daneben werden aktuell weitere Modelle zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls evaluiert (ABC-Score, ATRIA-Score usw.), die Faktoren beinhalten, die im *CHA2DS2-VASc-Score* nicht berücksichtigt sind. So werden Faktoren wie Biomarker, der «Global Longitudinal Strain» (GLS) des Vorhofs und Faktoren wie Niereninsuffizienz und Proteinurie mit bereits vielversprechenden Ergebnissen untersucht. Jedoch haben diese Ergebnisse noch nicht Aufnahme in die Guidelines gefunden.

Bei einem Score von null Punkten bei Männern und einem Punkt bei Frauen liegen keine guten Daten vor, dass die Vorteile einer oralen Antikoagulation die Risiken überwiegen. Für Männer mit 1 oder Frauen mit 2 Punkten gibt es zunehmende Evidenz für einen Nutzen der oralen Antikoagulation. Ab ei-

nem Score von 2 Punkten bei Männern oder 3 Punkten bei Frauen ist von einem signifikant erhöhten Thromboembolie-Risiko auszugehen; in dieser Population wird zu einer therapeutischen oralen Antikoagulation geraten (Klasse I, Evidenzgrad A). Praktisch ist es daher so, dass ein Grossteil der Personen mit einem Vorhofflimmern *dauerhaft* antikoaguliert werden sollte (und zwar unabhängig davon, ob und mit welchem Erfolg eine Rhythmus- oder Frequenzkontrolle erfolgt). Der Einsatz von Plättchenhemmern zur Thromboembolie-Prophylaxe ist in der aktuellen Leitlinie unabhängig vom Risikoscore nicht mehr vorgesehen, da für deren Wirksamkeit keine Evidenz aufgezeigt werden konnte (Klasse-III-Empfehlung).

Wahl eines Antikoagulans

Mit Apixaban (Eliquis[®]), Dabigatran (Pradaxa[®]), Edoxaban (Lixiana[®]) und Rivaroxaban (Xarelto[®]) stehen vier direkte,

Tabelle 1: *CHA2DS2-VASc-Risk Score*

CHA2DS2-VASc-Risikofaktoren	Punkte
C = Congestive heart failure: Klinische oder subjektive Zeichen einer Herzinsuffizienz oder objektiver Nachweis einer reduzierten linksventrikulären Auswurfraction	1
H = Hypertension: Hypertonie	1
A2 = Age: Alter ≥ 75 Jahre	2
D = Diabetes: Diabetes mellitus	1
S2 = Stroke: Transitorische ischämische Attacke oder Thromboembolie in der Vorgeschichte	2
V = Vascular: Vaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Plaques in der Aorta)	1
A = Age: Alter zwischen 65 und 74 Jahren	1
Sc = Sex category: Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2: Dosisreduktion bei NOACs

Wirkstoff	Reduzierte Dosis	Nierenkriterium	Weitere Kriterien
Apixaban	2x 2,5 mg/Tag	Plasmakreatinin $\geq 133 \mu\text{mol/l}$	Alter ≥ 80 , Gewicht $\leq 60 \text{ kg}^*$
Dabigatran	2x 110 mg/Tag	Kreatininclearance $\leq 50 \text{ ml/min}$	Alter $\geq 80^\#$
Edoxaban	30 mg/Tag	Kreatininclearance $\leq 50 \text{ ml/min}$	Gewicht $\leq 60 \text{ kg}^{**}$
Rivaroxaban	15 mg/Tag	Kreatininclearance $\leq 50 \text{ ml/min}$	

* Dosisreduktion empfohlen, wenn zwei der drei Kriterien erfüllt sind

Dosisreduktion empfohlen, wenn das eine oder andere Kriterium erfüllt ist; Dabigatran ist schon bei einer Kreatininclearance von $\leq 30 \text{ ml/min}$ kontraindiziert

** Dosisreduktion empfohlen, wenn das eine oder andere Kriterium erfüllt ist

Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien («non-vitamin K antagonist oral anticoagulants», NOACs) zur Schlaganfallprophylaxe zur Verfügung. Diese Medikamente können beim nicht-valvulären Vorhofflimmern (ohne mittelschwere oder schwere Mitralklappenstenose und ohne mechanische Herzklappen) eingesetzt werden. In zahlreichen Studien haben diese Wirkstoffe im Vergleich zu Warfarin (Coumadin®), dem in den randomisierten Zulassungsstudien eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten, einen mindestens äquivalenten Schutz vor Schlaganfällen gezeigt. Zudem wurde für die NOACs eine Verminderung von schwerwiegenden Nebenwirkungen (letale Blutungen bzw. intrakranielle Blutungen) im Vergleich zu Warfarin dokumentiert. Dementsprechend wird in den aktuellen europäischen Richtlinien beim nicht-valvulären Vorhofflimmern primär der Einsatz der NOACs empfohlen. Sollte eine mechanische Herzklappe oder eine mittelschwere oder schwere Mitralklappenstenose vorliegen, so wird weiterhin der Einsatz eines Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation empfohlen.¹

Fast alles, was wir zu den Vergleichen von NOACs mit Vitamin-K-Antagonisten wissen, beruht auf *Vergleichen mit Warfarin*. Warfarin hat jedoch eine andere Kinetik als Phenprocoumon (Marcoumar®) oder Acenocoumarol (Sintrom®). Über mögliche Vorteile der NOACs gegenüber Phenprocoumon und Acenocoumarol wissen wir dementsprechend wenig.

Da vier verschiedene Wirkstoffe innerhalb der Gruppe der NOACs zur Verfügung stehen, besteht die Möglichkeit, eine individualisierte Therapie einzusetzen. Es ist in diesem Rahmen jedoch zu erwähnen, dass *keine direkten Vergleichsstudien* zwischen den verschiedenen NOACs vorliegen. Bei Vorliegen einer relevanten *Niereninsuffizienz* ist dennoch vorzugsweise der Einsatz von Apixaban bzw. von Edoxaban oder Rivaroxaban in reduzierter Dosierung ratsam. Liegt eine Anamnese von gastrointestinalen Blutungen vor, so ist Apixaban oder Dabigatran in reduzierter Dosierung vorzuziehen. Weitere Faktoren wie der Wunsch nach der Verfügbarkeit eines zugelassenen Antidots (vorzugsweise Dabigatran) oder der Wunsch nach einer einmal täglichen Einnahme (Edoxaban oder Rivaroxaban) können die Wahl des NOACs ebenfalls beeinflussen.

Interaktionen

NOACs verursachen weniger gefährliche Interaktionen als die Vitamin-K-Antagonisten. Dennoch können sich problemati-

sche Konsequenzen aus pharmakokinetischen Interaktionen der NOACs ergeben, wobei überwiegend Interaktionen mit Transportproteinen – besonders mit P-Glykoprotein (P-gp) – von Bedeutung sind.³ Namentlich bei Apixaban und Rivaroxaban spielt auch das Zytochrom CYP3A4 eine Rolle. In der Praxis sind vor allem Interaktionen mit Azol-Antimykotika, einzelnen Makroliden und Rifampicin (Rimactan® u.a.) wichtig. Einzelheiten finden sich in der Tabelle 3 (Seite 43).

Sind NOACs kontraindiziert, so ist in der Regel eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten möglich. Das Blutungsrisiko wird – wie bei anderen Antikoagulantien – durch die gleichzeitige Verabreichung von Plättchenhemmern, systemischer Steroidtherapie, nicht-steroidalen Entzündungshemmern, Thrombozytopenie oder auch durch die Anamnese einer gastrointestinalen Blutung erhöht.

Korrekte Dosierung

Spezielle Beachtung sollte der Dosierung der verschiedenen Wirkstoffe gewidmet werden (siehe Tabelle 2). Bei schwerer *Leberinsuffizienz* und bei einer fortgeschrittenen *Niereninsuffizienz* (Kreatininclearance unter 15 ml/min) sind *alle NOACs kontraindiziert*. Bei *Rivaroxaban* ist zudem zu beachten, dass die (beim Vorhofflimmern verwendete) höhere Dosis mit einer Mahlzeit eingenommen werden muss.

Mehrfachhemmung der Blutgerinnung

Jede Kombination von oralen Antikoagulantien und Plättchenhemmern stellt ein *erhöhtes Blutungsrisiko* dar. Dies gilt auch für die NOACs. Alle entsprechenden Studien haben ein erhöhtes Blutungsrisiko gezeigt (auch für die nur «duale» Kombination – *ein* Plättchenhemmer zusätzlich zur oralen Antikoagulation).

In den entsprechenden Guidelines der ESC wird bei einem Myokardinfarkt und gleichzeitig vorliegendem Vorhofflimmern die Kombination von zwei Plättchenhemmern – Acetylsalicylsäure (Aspirin Cardio® u.a.) und Clopidogrel (Plavix® u.a.) – mit einem NOAC meist in der niedrigeren zugelassenen Dosis für mindestens einen Monat empfohlen. Je nach Ischämie-Risiko kann diese Dreifach-Therapie sogar bis zu 6 Monate lang fortgeführt werden. Anschliessend sollte vorzugsweise einer der beiden Plättchenhemmer sistiert werden; gleichzeitig ist es jedoch meistens erforderlich, die Dosierung des NOAC auf die normale Dosis anzupassen. Ein Jahr nach dem Myokardinfarkt besteht dann die Möglichkeit, bei feh-

Tabelle 3: Pharmakokinetische Interaktionen der NOACs

Interaktion von ... mit	Hemmt p-GP	Hemmt CYP3A4	Induziert p-GP & CYP3A4
Apixaban mit			
– Clarithromycin	+	++	
– Diltiazem	+	+	
– Naproxen	+		
– Rifampicin*			++
Dabigatran mit			
– Clarithromycin	+	++	
– Dronedaron	+	+	
– Rifampicin*			++
– Verapamil**	+	+	
Edoxaban mit			
– Amoxicillin	+		
– Ciclosporin		+	
– Dronedaron	+	+	
– Rifampicin*			++
– Verapamil	+	+	
Rivaroxaban mit			
– Clarithromycin	+	++	
– Fluconazol	+	+	
– Rifampicin*			++
– Ritonavir	+	++	

Die **Hemmung von p-GP oder CYP3A4** verstärkt die Antikoagulation: erhöhtes Blutungsrisiko!

* Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin ist bei allen NOACs kontraindiziert.

** Verabreichung in zeitlicher Distanz von 2 Stunden!

lenden Hochrisiko-Charakteristika für ischämische Ereignisse mit einer Monotherapie mit einer «normal» dosierten Antikoagulation fortzuführen. Gemäss einer Metaanalyse, in der zwei japanische Studien zusammengefasst sind, verhindern bei einer *stabilen* koronaren Herzkrankheit NOACs allein kardiovaskuläre Ereignisse ebenso gut wie eine Kombination mit Plättchenhemmern. Die Monotherapie verursacht aber signifikant weniger gefährliche Blutungen.⁴ Da die Dreifach-Therapie mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, wird sie in Zukunft möglicherweise schon früh nach dem Infarktereignis auf Fälle mit einem besonders hohen Ischämierisiko beschränkt bleiben.⁵ Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch, dass die anderen plättchenhemmenden P2Y12-Hemmer Prasugrel (Efient® u.a.) und Ticagrelor (Brilique®) in der Dreifach-Therapie mit Acetylsalicylsäure und NOAC *nicht* Verwendung finden sollten, da diese Kom-

bination zu einem besonders stark erhöhten Blutungsrisiko führt.

Antidote

Zurzeit ist in der Schweiz nur ein Antidot (Idarucizumab = Praxbind®, gegen Dabigatran) auf dem Markt verfügbar.⁶ In anderen Ländern ist mit Andexanet-alpha (Ondexxya®) auch ein Antidot verfügbar, das bei schweren Blutungen unter Apixaban oder Rivaroxaban (eventuell auch unter Edoxaban) verwendet werden kann.

Verschluss des linken Vorhofohrs

Sollte im Anschluss an eine Blutungskomplikation eine eindeutige Kontraindikation für das Fortführen einer medikamentösen therapeutischen Antikoagulation bestehen, so besteht im Sinne einer möglichst effektiven Verhinderung eines thromboembolischen Ereignisses die Möglichkeit des Verschlusses des linken Vorhofohrs.

Hierbei unterscheidet man einen chirurgischen von einem interventionellen Verschluss. Für den *chirurgischen* Verschluss des linken Vorhofohrs gibt es bisher keine verlässliche Datenlage, die eine adäquate Wirksamkeit im Vergleich zu einer medikamentösen oralen Antikoagulation belegen könnte. Hierzu wird jedoch aktuell eine grosse randomisierte Studie («Left Atrial Appendage Occlusion Study», LAAOS III) durchgeführt. Nach einem chirurgischen Verschluss des Vorhofohrs besteht dementsprechend nach den aktuellen europäischen Guidelines weiterhin eine Klasse-I-Indikation für die Fortführung der oralen Antikoagulation. Besser dokumentiert sind die Resultate der *percutanen Implantation eines «Okkluders»*. So wurde z.B. für das Watchman-Verschlussystem in einer randomisierten Studie (PROTECT AF) eine Nicht-Unterlegenheit für thromboembolische Ereignisse im Vergleich zu einer oralen Antikoagulation mit Warfarin gezeigt.⁷ In dieser Studie wurden nicht explizit Personen mit einer Kontraindikation für eine orale Antikoagulation eingeschlossen. Dennoch wird im klinischen Alltag von den Studienresultaten auch auf Betroffene mit einer Kontraindikation für eine orale Antikoagulation extrapoliert und ein interventioneller Verschluss des Vorhofohrs angestrebt.⁸

Katheterablation (Pulmonalvenenisolation)

Gemäss den ESC-Guidelines zum Vorhofflimmern besteht bei symptomatischen Personen eine etablierte Indikation für eine Pulmonalvenenisolation. Die Wahl zwischen diesem Eingriff und der medikamentösen Therapie soll jedoch gemeinsam von den verantwortlichen Fachpersonen und den betroffenen Patientinnen und Patienten getroffen werden. Dabei ist eine gute Auswahl der für den Eingriff geeigneten Personen wichtig.

Die Pulmonalvenenisolation ist heute ein Routineeingriff mit einer sehr geringer Rate an relevanten Komplikationen. Dabei werden die Lungenvenen entweder mittels Radiofrequenz-Energie oder mittels Abgabe von Kälte (Kryo-Ablation) oder Laser-Energie zirkumferentiell elektrisch vom linken Vorhof isoliert. In der Regel verbleiben die Behandelten im Anschluss an die Pulmonalvenenisolation für eine Nacht im Spital und werden ambulant nach 3 und 12 Monaten klinisch und mittels 24-Stunden-EKG-Monitoring nachkontrolliert.⁹⁻¹²

In der CABANA-Studie («Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation») hat die Katheter-

ablation im Vergleich zur medikamentösen Therapie den kombinierten Endpunkt (Tod, Schlaganfall, schwere Blutung oder Herzstillstand) *nicht* signifikant reduziert.¹³ Der Eingriff hat jedoch, ebenso wie in der CAPTAF-Studie («Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation»), zu klinisch bedeutsamen und signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität geführt.^{14,15}

Ein weiterer wichtiger Punkt im Management des Vorhofflimmerns ist die Therapie bei Auftreten von Symptomen einer *Herzinsuffizienz*. Etwa 50% der Erkrankten mit Vorhofflimmern weisen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Symptome einer Herzinsuffizienz auf. Umgekehrt hat ein Drittel der Personen, die aufgrund einer Herzinsuffizienz hospitalisiert werden, ein Vorhofflimmern. Eine oft übersehene Komponente der neu entdeckten Herzinsuffizienz ist die «Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie», die auch bei vorbestehenden Erkrankungen wie z.B. koronarer Herzkrankheit die Pumpfunktion oft zusätzlich deutlich verschlechtern kann.

Lange wurde in diesem Setting zwischen den zwei fundamentalen Therapiestrategien der Frequenz- und der Rhythmuskontrolle unterschieden. Bisher konnte aber mit allen rein medikamentösen Therapiestudien nie ein Unterschied zwischen den beiden Strategien in Bezug auf die Mortalität gezeigt werden.

In der CASTLE-AF-Studie führte eine *Pulmonalvenenisolation bei etablierter Herzinsuffizienz* mit reduzierter Auswurf-fraktion (LVEF <35%) und implantiertem ICD im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns zu einer signifikanten Senkung der Mortalität.¹⁶ Diese Ergebnisse müssen aber noch in weiteren Studien bestätigt werden. In der akuten Situation steht die medikamentöse Frequenz- oder Rhythmuskontrolle im Vordergrund.

Bei instabilen Patientinnen und Patienten kann die *Rhythmuskontrolle* durch die Applikation eines zum QRS-Komplex synchronisierten biphasischen Stromstosses mit 200 J in Kurz-narkose erreicht werden. Aktuell sind Personen mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurf-fraktion nicht das Kollektiv der ersten Wahl bei der Entscheidung zur Katheterablation. Bei Kranken mit Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern wurde ein interventioneller Ansatz lange eher zurückhaltend gewählt, auch weil die Erfolgsrate der Katheterablation und die Rezidive durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden, u.a. durch die Vorhofgrösse. Weiterhin ist es in diesem Rahmen wichtig, eine gute Selektion vorzunehmen. Weitere Studienergebnisse sind unbedingt erforderlich, da durch die CASTLE-AF-Studie einige Fragen offen geblieben sind.

Antiarrhythmische Medikamente

Obwohl eine medikamentöse Frequenz- oder Rhythmuskontrolle keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität gezeigt hat, wird die Rhythmuskontrolle häufig von den Betroffenen als symptomatischer Therapieansatz gewünscht. Alternativ zu einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie kann auch eine Katheterablation durchgeführt werden.

Bei der reinen *Frequenzkontrolle* wird eine Ruheherzfrequenz von <110/min empfohlen. Bei Personen mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF <40%) stehen einerseits Betablocker zur Verfügung, die erst in rekompensiertem Zustand eingesetzt werden sollten und in der Dosierung vorsichtig gesteigert werden sollten. Andererseits besteht in diesen Fällen die Möglichkeit der Gabe von Digoxin (entweder zusätzlich

zum Betablocker oder als Alternative zum Betablocker). Bei Betroffenen mit einer LVEF $\geq 40\%$ und rekompensiertem Zustand stehen Betablocker, Digoxin und die Kalziumantagonisten Verapamil (Isoptin[®]) oder Diltiazem (Dilzem[®] u.a.) zur Verfügung. Sollte trotz diesen Massnahmen keine Frequenzkontrolle erreicht werden, so müsste eine «Pace and ablate»-Strategie diskutiert werden. Dabei wird in einem ersten Schritt bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion vorzugsweise ein CRT-P («Cardiac Resynchronization Therapy-Pacemaker») implantiert und in einem zweiten Schritt in der Regel vier Wochen nach der Implantation eine AV-Knoten-Ab-lation vorgenommen.¹

Literatur

- 1 Freedman B et al. Lancet 2016; 388: 806-17
- 2 Kirchhof P et al. Eur Heart J 2016; 37: 2893-62
- 3 Herink MC et al. Drugs 2019; 79: 1625-34
- 4 Kheiri B et al. J Thromb Thrombolysis 2020 (Jan 24); doi: 10.1007/s11239-020-02041-7
- 5 Massberg S et al. Dtsch Med Wochenschr 2018; 143: 1090-3
- 6 Röllin A. pharma-kritik 2016; 38: 45-7 (pk1012)
- 7 Fountain RB et al. Am Heart J 2006; 151: 956-61
- 8 Kramer DB et al. N Engl J Med 2015; 372: 994-5
- 9 Haegeli LM et al. Eur Heart J 2014; 35: 2454-9
- 10 Jud FN et al. Anatol J Cardiol 2019; 21: 142-9
- 11 Haegeli L et al. Eur Heart J 2015; 36: 255-64
- 12 Själander S et al. JAMA Cardiol 2017; 2: 146-52
- 13 Packer DL et al. JAMA 2019; 321: 1261-74
- 14 Mark DB et al. JAMA 2019; 321: 1275-85
- 15 Blomström-Lundqvist C et al. JAMA 2019; 321: 1059-68
- 16 Marrouche NF et al. N Engl J Med 2018; 378: 417-27

Autoren dieser Ausgabe:

Dr. Ramin Ebrahimi, Kardiologie, Kantonsspital, CH-5001 Aarau
Prof. Dr. Laurent Haegeli, Kardiologie, Kantonsspital, CH-5001 Aarau

Lesen Sie die pharma-kritik online?

Ihr Abonnement sichert Ihnen den Internet-Zugang zu allen pharma-kritik-Nummern seit 1988 sowie zu sämtlichen infomed-screen-Texten!

Wir stellen Ihnen gern eine Mail zu, wenn auf unserer Website ein neuer Text erschienen ist. Sie können diese Dienstleistung ganz einfach an folgender Adresse bestellen: <https://www.infomed.ch/subscribe.php>

pharma-kritik

www.pharma-kritik.ch

e-mail: sekretariat@infomed.ch

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktion: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling, Natalie Marty, Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Alexandra Röllin, Stefan Weiler, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abopreis für den Jahrgang 41 (2019), 12 Printnummern: 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: www.infomed.org – e-mail: sekretariat@infomed.ch

Druck: Zehnder Print AG, 9500 Wil

© 2020 Infomed Wil. All rights reserved.