

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Aktuelles: Das Eine tun und das
Andere nicht lassen: Was alles
können SERMs?**

Fahrleitner-Pammer A

Journal für Mineralstoffwechsel

2010; 17 (2), 87-89

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

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

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das Eine tun und das Andere nicht lassen: Was alles können SERMs?

A. Fahrleitner-Pammer

Die Osteoporose betrifft in Europa bis zu 50 % aller Frauen und zählt zu den kostenintensivsten Erkrankungen in Österreich. Durch die zunehmende Lebenserwartung wird auch die Dauer der Therapie in Jahren und Monaten steigen – eine Tatsache die es notwendig macht, sich mit evidenzbasierten Studien und Daten zur Sicherheit und Langzeiteffektivität der einzelnen osteoprotektiven Medikamente auseinanderzusetzen. Für Bisphosphonate liegen 5-Jahres-Daten zur Frakturreduktion [1–6] und Daten über 10 Jahre zur Sicherheit und Verträglichkeit – zumindest für Alendronat – vor [7].

Die (kombinierte) Hormonersatztherapie ist nach Publikation der Ergebnisse der WHI lediglich in der Indikation „Linderung klimakterischer Beschwerden“ zugelassen, für Strontiumranelat liegen 8-Jahres-Frakturdaten vor [8], die anabole Therapie mit Teriparatid und PTH 1–84 ist auf 24 Monate limitiert [9–12].

Geht man von der Tatsache aus, dass eine postmenopausale Frau mit prävalenten Frakturen im Alter von 50+ eine Lebenserwartung von ≥ 30 Jahren aufweist, sollten die einzelnen Präparate in Abhängigkeit von Verträglichkeit, Komplexität des Einnahmemodus, Nebenwirkungsprofil und Frakturdatenlage gezielt in einem „Stufenschema“ zum Einsatz kommen.

■ Raloxifen – First-line-Therapie der Osteoporose

Die Effektivität von Raloxifen – einem selektiven Östrogenrezeptormodulator (SERM) – zur Prävention und Therapie der Osteoporose ist durch randomisierte kontrollierte Studien mit einem Follow-up von bis zu 8 Jahren bei > 40.000 Patienten belegt [13–19]. Damit hat sich die Substanz als ein Medikament für die Langzeittherapie der Osteoporose etabliert, deren Nutzen und Risiken man gut kennt. Neben der Risikoreduktion der vertebrealen Frakturen und den gut dokumentierten Effekten auf den Knochenstoffwechsel hat die Substanz darüber hinaus einen günstigen Effekt auf das Brustdrüsengewebe und das Mammakarzinomrisiko sowie einen positiven Effekt auf das Lipidprofil [18, 20].

Die Zulassung von Raloxifen in Europa in der Indikation Osteoporose basiert auf den Ergebnissen der MORE- (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation-) Studie [16], Langzeitdaten liefert die CORE- (Continuing Outcomes Evaluation to Evista-) Studie [17] und Informationen über potenzielle zusätzliche Effekte stammen von der RUTH- (Raloxifen Use for the Heart-) Studie [21] und der STAR- (Study of Tamoxifene and Raloxifene-) Studie [19, 22, 23]. Insgesamt waren > 37.000 postmenopausale Frauen in diese Studien eingeschlossen.

Die Zulassungsstudie in der Indikation „postmenopausale Osteoporose“ war die multizentrische, doppelblind randomisierte placebokontrollierte **MORE-Studie**, die als primären End-

punkt vertebrale Frakturen über einen Zeitraum von insgesamt 3 Jahren (auf 4 Jahre verlängert) evaluiert hat. Eingeschlossen waren 7705 Frauen mit densitometrisch verifizierter Osteoporose, davon 5460 ohne vorbestehende Frakturen [16].

Das mediane Alter der Patientinnen lag bei 66 Jahren; dass der Östrogenrezeptor jedoch auch bei älteren Frauen aktiviert werden kann, unterstreicht die Tatsache, dass Frauen bis zu 80 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden und ein altersunabhängiger Benefit der Therapie gezeigt werden konnte.

Die **CORE-Studie** mit dem primären Endpunkt „Inzidenz von Rezeptor-positivem invasivem Brustkrebs“ ist eine Fortsetzung der MORE-Studie, welche 4011 Frauen dieser Studie über weitere 4 Jahre placebokontrolliert therapiert, wobei lediglich 40 % der Frauen tatsächlich ein erhöhtes Brustkrebsrisiko aufweisen. Zu einem Zeitpunkt, als man noch von einem kardioprotektiven Effekt der Östrogene ausging, wurde die placebokontrollierte **RUTH-Studie** mit dem primären Endpunkt „Koronare Ereignisse“ in einem > 10.000 Frauen umfassenden Kollektiv mit erhöhtem koronarem Risiko durchgeführt. Die erste Studie mit onkologischem Endpunkt war die **STAR-Studie**. In dieser 5-jährigen Vergleichsstudie Raloxifen versus Tamoxifen nahmen knapp 20.000 Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko teil.

■ Östrogene → Mammakarzinom → SERM

Östrogene sind im weiblichen Organismus für die Entwicklung und Funktionserhaltung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale verantwortlich. Sie wirken als Signalmoleküle und lösen durch Bindung an Östrogenrezeptoren gewebespezifische Aktionen aus. Primäre Zielorgane sind die weibliche Brust und der Uterus. Darüber hinaus gibt es Wirkungen u. a. am Knochen, im Gehirn, in der Leber (Erhöhung des HDL, Reduktion des LDL) und am Herzen.

Im Brustdrüsenepithel kommt es nicht durch Östrogene *per se* zu Mutationen und maligner Entartung, durch die Stimulierung der Zellproliferation wird jedoch die Häufigkeit von DNA-Mutationen erhöht, wodurch das Risiko der Entartung zunimmt.

Ein logischer Ansatz ist die Annahme, dass eine antiöstrogene Therapie die Entwicklung eines Mamma- oder Endometriumkarzinoms verzögern oder sogar verhindern kann. Ein SERM wie Raloxifen blockiert durch Bindung an die Östrogenrezeptoren (ER-Rezeptor) in Zielgeweben die Wirkung des Östrogens und verhindert so die Aktivierung von Genen, welche für spezifische wachstumsfördernde Proteine kodieren.

Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung aber auch späte Diskriminierung eines Mammakarzinoms ist die Brustdichte: Ist die Gewebedichte hoch, kann sich das Brust-

krebsrisiko verfünffachen [24, 25]. Durch eine Hormonersatztherapie in der Postmenopause wird die Brustdichte bei einem Viertel aller Frauen erhöht [26].

Eine **Osteoporose-Präventionsstudie** mit Östrogenmonotherapie versus Raloxifen versus Placebo zeigte bei den Raloxifen-Patientinnen eine signifikante Abnahme der Gewebedichte in der Brust im Vergleich zu den beiden anderen Therapiearmen [27].

Vergleicht man Raloxifen und eine kombinierte Hormonersatztherapie mit Östrogen und Progesteron, so finden sich bereits nach 12 Monaten Behandlung signifikante Unterschiede in Bezug auf mammografische Brustdichte und Spannungsgefühle in der Brust. Frauen mit einem medianen Alter von 60 Jahren zeigen unter Raloxifen nur in 0,9 %, verglichen mit 27,4 % der Patientinnen in der HRT-Gruppe, eine Zunahme der Gewebedichte ($p < 0,001$). Die Mastodynie stellte mit einer Prävalenz von 77 % in der HRT-Gruppe eine häufige Nebenwirkung dar [27].

Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit dem primären Endpunkt „Reduktion von invasivem Mammakarzinom“ belegt.

Im so genannten **STAR-Trial** wurde die präventive Wirkung von Raloxifen gegenüber Tamoxifen untersucht und es zeigte sich, dass Raloxifen in Prävention von Brustkrebskrankungen ebenso wirksam ist wie Tamoxifen, allerdings mit weniger Nebenwirkungen vor allem im Bereich des Endometriums, hinsichtlich Blutanomalien, Endometriumhyperplasien und -karzinom [19].

Aufgrund dieser positiven Studienergebnisse hat die amerikanische „Food and Drug Administration“ (FDA) im September 2007 10 Jahre nach der Zulassung für Osteoporose die Indikation für Raloxifen erweitert. Die Substanz ist in den USA für postmenopausale Frauen mit hohem Risikoprofil zur Prävention des Mammakarzinoms zugelassen.

Eine Zulassung in Europa auch in dieser Indikation sollte ein gemeinsames Ziel wissenschaftlicher Gesellschaften, Patientenorganisationen und der Pharmaindustrie sein, umso mehr, da kürzlich bekannt wurde, dass ein Mitbewerber – **Arzoxifen**, ebenfalls ein SERM der zweiten Generation – nicht zur Zulassung eingereicht wird.

Mit der Indikationserweiterung hätte Raloxifen als einziges Osteoporosetherapeutikum einen klinisch relevanten additiven Effekt. Auch über neue Konzepte im Sinne einer Sequenztherapie sollte nachgedacht werden, z. B. der Beginn mit Östrogenen und spätere Wechsel auf Raloxifen. So ist ein SERM die einzig logische Therapie für Patientinnen, die neben einer verminderten Knochendichte auch ein erhöhtes Brustkrebsrisiko (positive Familien- oder Eigenanamnese, vorausgegangene langjährige Hormonersatztherapie) haben.

Raloxifen zeigte in Studien, dass das Auftreten eines kontralateralen Mammakarzinoms bei bereits stattgehabter Erkrankung verhindert wurde [17, 28, 29]. Ebenso ist die Substanz imstande, das Auftreten von Mammakarzinomen insgesamt zu verringern. Hier ist also ein präventiver Ansatz durchaus denkbar, der als

Nebeneffekt zur Therapie der Osteopenie und Osteoporose eingesetzt werden kann [17, 28, 29]. Tatsache ist, dass die Überlebensrate nach stattgehabtem Brustkrebs steigt. Der Einsatz von Aromatasehemmern, Polychemotherapie und/oder Radiatio führt zu einem Knochenmasseverlust.

■ Positionierung von Raloxifen im Vergleich zu anderen SERMs

Zwei neue SERMs sind seit Beginn 2009 zugelassen, aber noch nicht am Markt erhältlich. **Bazedoxifen** als Monosubstanz hat in der Zulassungsstudie im Vergleich zu Raloxifen keinen zusätzlichen Benefit gezeigt [30, 31] – die Reduktion nichtvertebraler Frakturen konnte ebenfalls nur in einem Subkollektiv gezeigt werden. In der Kombination mit konjugiertem Östrogen konnten klimakterische Beschwerden gelindert werden, während die Auswirkung auf Brust und Uterus vergleichbar zur Placebogruppe war [32–35], und wird voraussichtlich nur in Kombination mit Östrogenen primär zur Behandlung klimakterischer Beschwerden eingeführt werden. Zielgruppe ist daher eine andere Patientenpopulation.

Das in den Phase-II-Studien [36] so viel versprechende **Lasofoxifen** hat eine 10-fach höhere Bindungsaffinität zum Raloxifen und weist hervorragende Frakturdaten auf [37]. In die Phase-III-Studie mit Lasofoxifen wurden 8556 Patientinnen zwischen 59 und 80 Jahren mit einem T-Score $\leq -2,5$ und $\geq -4,5$ an Schenkelhals oder LWS und mit oder ohne vertebrale Frakturen eingeschlossen und erhielten zusätzlich zur Basistherapie mit 400–800 IU Vitamin D₃ und 1000 mg Kalzium entweder 0,25 oder 0,5 mg Lasofoxifen oder Placebo. In den Therapiearmen kam es zum Auftreten von signifikant weniger vertebrale Frakturen (–31 % RRR mit 0,25 [p = 0,002]; –42 % mit 0,5 mg [p < 0,001]), die letztere Gruppe zeigte auch weniger periphere Frakturen (–22 % RRR [p = 0,019] nach 3 Jahren bzw. –25 % RRR nach 5 Jahren [p = 0,007]), das Hüftfrakturrisiko blieb unbeeinflusst.

Im Nebenwirkungsspektrum fielen in Phase-II- und -III-Studien lediglich SERM-typische Symptome wie Muskelkrämpfe und Hitzewallungen auf, die jeweils etwa doppelt so häufig wie unter Placebo auftraten. Tiefe Venenthrombosen, Uterusprolaps und Endometrium-Hyperplasie wurden 3× häufiger als unter Placebo registriert. Besorgnis erregt aber vor allem eine erhöhte Mortalität in der Gruppe, die 0,25 mg Lasofoxifen erhielt. Diese unklaren Todesfälle traten lediglich in Mittel- und Südamerika auf, eine mögliche Erklärung konnte bislang nicht gefunden, über die Ursachen kann nur spekuliert werden. Tatsache ist, dass im Vergleich zu anderen Osteoporosestudien erstmalig eine Zunahme der Mortalität gezeigt wurde. Es gab und gibt noch einige SERMs in der Pipeline der Pharmaindustrie, zahlreiche sind jedoch an unerwünschten Nebenwirkungen (negativer Einfluss auf den Beckenboden, Endometriumhyperplasie) gescheitert.

Tatsache ist, dass Raloxifen, welches unter dem Handelsnamen **EVISTA®** bislang als der einzige SERM zur Therapie und Prävention der postmenopausalen Osteoporose zugelassen ist, in Anbetracht der oben angeführten Ergebnisse in der Osteoporosetherapie weiterhin unverzichtbar erscheinen wird.

Literatur:

- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118–24.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–52.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35: 488–97.
- Harris ST, Blumentals WA, Miller PD, Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 237–45.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927–38.
- Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1059–64.
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207–15.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–55.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434–41.
- Beyers TB. The STAR trial: evidence for raloxifene as a breast cancer risk reduction agent for postmenopausal women. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 719–24.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–24.
- Barrett-Connor E, Cauley JA, Kulkarni PM, Sashegii A, Cox DA, Geiger MJ. Risk-benefit profile for raloxifene: 4-year data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1270–5.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751–61.
- Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 112–20.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–41.
- Barrett-Connor E, Cox DA, Song J, Mitlak B, Mosca L, Grady D. Raloxifene and risk for stroke based on the framingham stroke risk score. *Am J Med* 2009; 122: 754–61.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125–37.
- Vogel VG. Raloxifene: a selective estrogen receptor modulator for reducing the risk of invasive breast cancer in postmenopausal women. *Womens Health (Lond Engl)* 2007; 3: 139–53.
- Vogel VG. Managing the risk of invasive breast cancer in women at risk for breast cancer and osteoporosis: the role of raloxifene. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 601–9.
- Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976; 37: 2486–92.
- Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *Am J Roentgenol* 1976; 126: 1130–7.
- Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators*. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262–9.
- Jackson VP, San Martin JA, Secrest RJ, McNabb M, Carranza-Lira S, Figueroa-Casas P, et al. Comparison of the effect of raloxifene and continuous-combined hormone therapy on mammographic breast density and breast tenderness in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 389–94.
- Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125–34.
- Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287: 216–20.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1923–34.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92: 1045–52.
- Archer DF, Lewis V, Carr BR, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 92: 1039–44.
- Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin S, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009; 92: 1025–38.
- Pinkerton JV, Stovall DW, Kightlinger RS. Advances in the treatment of menopausal symptoms. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5: 361–84.
- Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1116–24.
- Gennari L. Lasofoxifene: a new type of selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 355–67.
- Gennari L. Lasofoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for the treatment of osteoporosis and vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2209–20.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer

Medizinische Universitätsklinik Graz

Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: astrid.fahrleitner@meduni-graz.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
