

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Primärer Hyperaldosteronismus - die häufigste monokausale Ursache der "essenziellen Hypertonie"

Tomaschitz A, Dobnig H

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009; 2 (2), 14-21

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Primärer Hyperaldosteronismus – die häufigste monokausale Ursache der „essenziellen Hypertonie“

A. Tomaschitz, H. Dobnig

Kurzfassung: Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) ist durch eine vom Renin-Angiotensin-System entkoppelte, inadäquat gesteigerte Aldosteronproduktion charakterisiert, die durch Kochsalzbelastung nicht ausreichend supprimierbar ist. Die Prävalenz des PHA wird in hypertensiven Patienten auf 5–13 %, sowie bei therapieresistenten hypertensiven Patienten auf 23 % geschätzt. Damit ist der PHA die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie. Zusätzlich ist eine erhöhte Aldosteronkonzentration unabhängig vom Blutdruck mit einem gesteigerten Risiko für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung, den plötzlichen Herztod, die linksventrikuläre Hypertrophie, eines Schlaganfalls, einer intrazerebralen Blutung, einer Niereninsuffizienz, einer Atherosklerose, eines gesteigerten Gefäßremodellings und des metabolischen Syndroms assoziiert. Die Ursache eines PHA ist in mehr als 95 % eine bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie (idiopathischer Hyperaldosteronismus [IHA]) oder ein Aldosteronproduzierendes Adenom (APA) der Nebenniere.

Der diagnostische Ablauf des PHA gliedert sich in drei Teile: (1) Screening, (2) Bestätigungstest und (3) Subtypenevaluierung (CT-Untersuchung und Nebennierenvenensampling). Die Aldosteron-Renin-Ratio- (ARR-) Bestimmung ist der derzeit empfohlene Screeningtest bei Verdacht auf einen PHA. Durch unterschiedliche Vortestbedingungen und Medikamente können jedoch falsch positive und falsch negative Untersuchungsergebnisse resultie-

ren. Entsprechend einer Kosten-Nutzen-Analyse wird derzeit nur in bestimmten Gruppen hypertensiver Patienten ein PHA-Screening empfohlen. Aufgrund der zahlreichen organschädigenden Aldosteron-induzierten Effekte wäre jedoch ein Screening aller hypertensiven Patienten zu überlegen.

Nach einer unilateralen laparoskopischen Adrenalectomie (bei APA oder einer seltenen unilateralen Hyperplasie) kann bei 30–60 % der Patienten eine Verbesserung der Blutsdrucksituation erzielt werden. Bei Patienten mit einem IHA stellen Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten die Therapie der ersten Wahl dar.

Abstract: Primary Aldosteronism – the Most Common Form of Arterial Hypertension.

Primary aldosteronism (PA) is defined as a group of disorders in which aldosterone production is inappropriately elevated, relatively autonomous from the renin-angiotensin-system, and non-suppressible by sodium loading. PA is present in 5–13 % of people with arterial hypertension. This percentage increases to 23 % in drug-resistant hypertension. Therefore, the mineralocorticoid aldosterone is regarded as a major common cause of arterial hypertension. In addition, elevated aldosterone levels in the context of PA have been demonstrated to increase the risk for the development of cardiovascular events, sudden cardiac death, left ventricular hypertrophy, stroke, cerebral hemorrhage, renal damage, atherosclerosis, vascular remodeling and metabolic syndrome independent of arterial BP in

comparison to patients with essential hypertension.

Bilateral adrenal hyperplasia (idiopathic hyperaldosteronism) and unilateral aldosterone-producing adenoma (Conn syndrome) comprise 95 % of PA-subtypes.

The diagnostic approach to PA is straightforward and consists of three stages: (1) screening (aldosterone-to-renin-ratio), (2) confirmatory test, and (3) subtype evaluation test (CT imaging and adrenal venous sampling). The aldosterone-to-renin-ratio (ARR) is currently the most reliable and available means of screening for PA. Due to effects of medications and conditions ARR is not without false positive and negative results. An increased ARR is not diagnostic by itself and PA must be confirmed by detecting inappropriate aldosterone secretion. Based on a cost-benefit calculation, the current guidelines of the American Endocrine Society recommend against screening for PA in all hypertensive patients. However, because of multiple deleterious aldosterone-mediated effects case-finding may be useful in all hypertensive patients.

After unilateral laparoscopic adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenoma or a rare unilateral hyperplasia normalization of hypokalemia is expected in all and improvement of hypertension in approximately 30–60 % of patients. Patients with bilateral adrenal forms of PA should be treated medically with a mineralocorticoid receptor blocker. **J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2 (2): 14–21.**

■ Einleitung

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie (HT) (definiert als durchschnittlicher peripherer systolischer Blutdruck > 140 mmHg, durchschnittlicher peripherer diastolischer Blutdruck > 90 mmHg oder Einnahme einer oder mehrerer antihypertensiv wirksamer Substanzen) wurde im Jahre 2000 auf 26 % der Weltbevölkerung geschätzt [1]. Nur in einem Drittel dieser Fälle ist der arterielle Blutdruck den aktuellen Richtlinien entsprechend therapeutisch eingestellt [2]. Daher gewinnt die Entität des sogenannten „therapierefraktären arteriellen Bluthochdrucks“ (definiert als arterielle Hypertonie trotz laufender Therapie mit drei unterschiedlichen antihypertensiv wirksamen Substanzen, einschließlich eines Diuretikums) zune-

hend an Bedeutung [3]. Immerhin werden derzeit ca. 20–30 % aller Bluthochdruckpatienten als therapierefraktär eingestuft.

Dr. Jerome W. Conn (1907–1981) beschrieb vor über 50 Jahren den Fall einer hypertensiven Patientin mit einem gutartigen Tumor der Nebenniere (adrenales Adenom). Diese 34-jährige Patientin litt seit 7 Jahren an rezidivierenden Muskelkrämpfen, Paralyse, Tetanie, Polyurie und Polydipsie. Laboruntersuchungen ergaben eine Hypokaliämie, milde Hypernatriämie und eine metabolische Alkalose. Conn dokumentierte eine 22-fach erhöhte Aldosteronaktivität im Vergleich zu einer normotensiven Kontrollgruppe und beschrieb den so genannten primären Hyperaldosteronismus (PHA) als neues klinisches Syndrom. Nach operativer Entfernung des Nebennierenadenoms kam es zu einem völligen Rückgang der Beschwerden und einer Normalisierung der Laborveränderungen [4].

Bereits damals schätzte Conn die Prävalenz des PHA bei Bluthochdruckpatienten auf zwischen 10 und 20 %. Diese Einschätzung konnte jedoch in den darauffolgenden Jahrzehnten zunächst nicht bestätigt werden. Mit Einführung eines

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Ass. Dr. med. Andreas Tomaschitz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: andreasjohannes.tomaschitz@klinikum-graz.at

Quotienten aus einer einmaligen Aldosteron- und Reninbestimmung (Aldosteron-Renin-Ratio [ARR]) als primärer Screeningmethode für den PHA kam es zu einem bemerkenswerten Anstieg der Zahl diagnostizierter Fälle [5]. In zahlreichen darauffolgenden Studien wurde die Prävalenz des PHA auf 5–13 % bei unselektierten, und auf 17–23 % bei therapierefraktären Bluthochdruckpatienten geschätzt [6]. Zudem wurde eine deutliche Zunahme in der Prävalenz von PHA bei steigendem Schweregrad der arteriellen Hypertonie beobachtet. Alters- und geschlechtsspezifische sowie ethnische Unterschiede konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Ausgehend von diesen epidemiologischen Daten könnten ca. 80.000–160.000 Erwachsene in Österreich von einem PHA betroffen sein. Dieser Anstieg der Prävalenz des PHA ist wohl nicht auf eine „Epidemie“ zurückzuführen, sondern basiert auf einem verbesserten und häufiger durchgeführten Screening hypertensiver Patienten.

■ Definition und Klassifizierung

Der PHA schließt eine Gruppe von hormonellen Störungen ein (Tab. 1), die durch eine inadäquat gesteigerte, z. T. vom Renin-Angiotensin-System entkoppelte, autonome Aldosteronproduktion gekennzeichnet und durch Zufuhr einer definierten Menge von Kochsalz nicht supprimierbar ist.

Zwei Drittel aller Fälle sind durch einen idiopathischen Hyperaldosteronismus bei bilateraler Nebennierenrinden-Hyperplasie bedingt. Nur in etwa 30 % der Fälle lässt sich die gesteigerte Aldosteronproduktion auf ein Adenom der Nebenniere zurückführen. Nur selten werden monogenetische Formen (familiärer Hyperaldosteronismus Typ I–III) als Ursache für einen PHA gefunden [7–9].

Etwa 30 % aller Patienten mit einer „essenziellen Hypertonie“ weisen laborchemisch eine sehr niedrige Reninaktivität bzw. -konzentration auf. Sowohl diese Gruppe mit einem so genannten „Niedrig-Renin-Bluthochdruck“ als auch Patienten mit einem PHA weisen einen relativen Aldosteronüberschuss in Bezug auf die Renin-Angiotensin-Aktivität auf und zeigen vergleichbare Therapieeffekte auf Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MR-A). Lim und Padfield et al. postulierten

daher ein Kontinuum zwischen diesen beiden Erkrankungen, sodass eine eindeutige Abgrenzung zwischen diesen beiden Formen nicht möglich ist [10, 11].

■ Pathophysiologie, Klinik und Komplikationen

Das Mineralokortikoid Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde produziert (Abb. 1). Neben dem Renin-Angiotensin-System gelten Kalium und ACTH als wichtigste Stimulatoren der Aldosteronsekretion [12]. Connell et al. stellten die Hypothese auf, dass die chronische Stimulation der Nebennierenrinden durch ACTH eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des PHA spielen könnte [13]. Eine vermehrte extraadrenale Synthese von Aldosteron, z. B. in Herzmuskel oder Gefäßwänden, wird derzeit kontroversiell diskutiert.

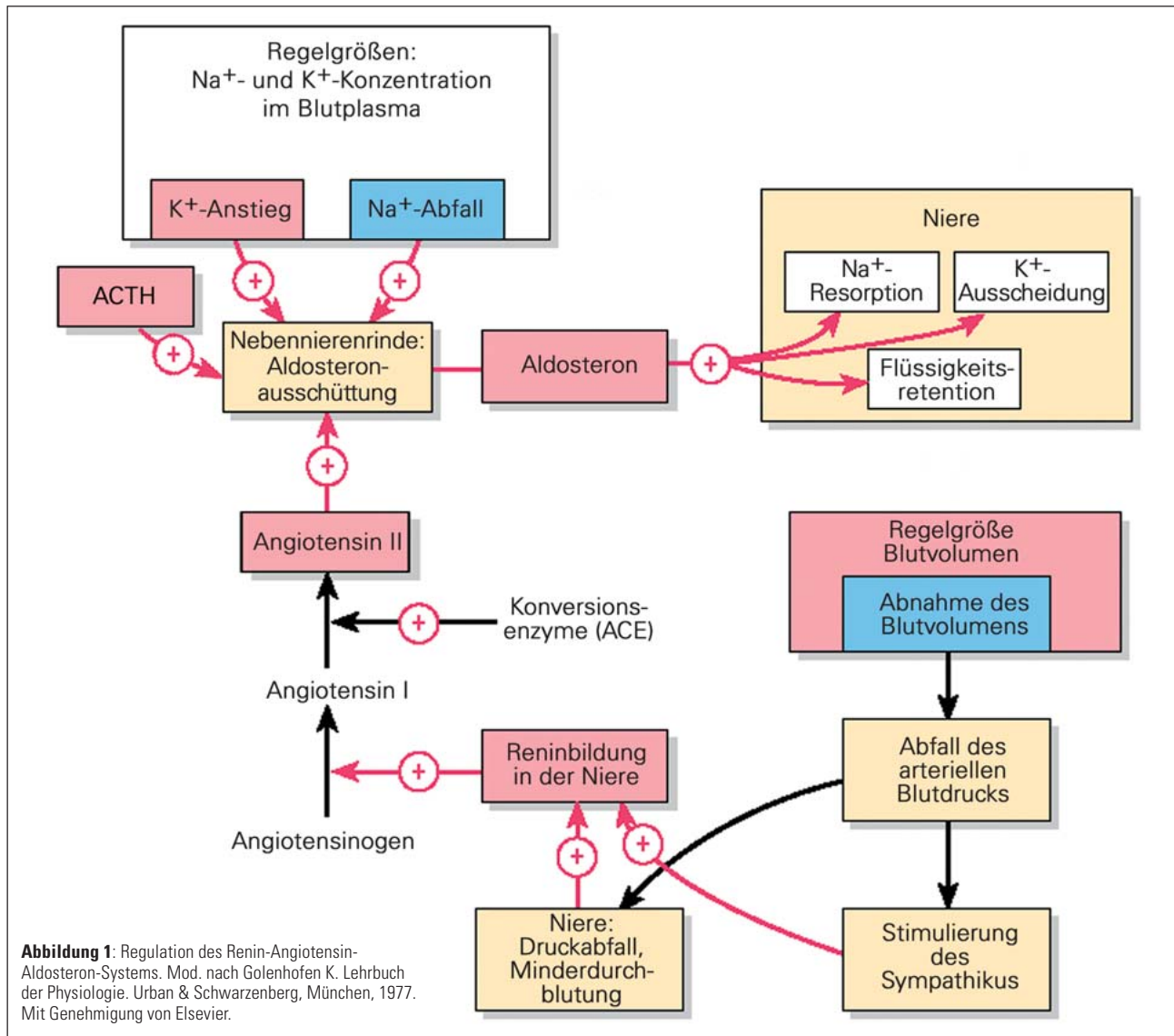
Aldosteron übt seine Wirkung nach Bindung an den MR über die Steuerung der Genexpression aus. Dabei führt die gesteigerte Rückresorption von Natrium im Austausch gegen Kalium und Wasserstoffionen in den distalen Tubuli und Sammelrohren der Niere über eine vermehrte renale Wasseraufnahme zu einer Zunahme des Extrazellulär- und Plasmavolumens und in weiterer Folge zu einem arteriellen Bluthochdruck. Durch diesen Mechanismus ergibt sich der klinische Leitbefund eines PHA mit der klassischen Symptomtrias Hypertonie, metabolische Alkalose und Hypokaliämie. Da jedoch nur bei 9–37 % aller Patienten eine Hypokaliämie sowie bei 0,5–2 % die klassische Symptomtrias nachgewiesen wird, gelten diese als Spätsymptome des PHA.

In den letzten Jahren wurden vermehrt Aldosteron-medierte Effekte in nicht-epithelialen Geweben, wie z. B. Herzmuskel und Gefäßen, nachgewiesen [14]. In weiterer Folge wurde Aldosteron mit gesteigertem oxidativen Stress, kardiovaskulärem Remodelling, perivaskulär-inflammatorischen Prozessen, endothelialer Dysfunktion, ventrikulärer Hypertrophie und interstitieller kardialer Fibrose assoziiert [15]. Diese Endorganschäden erwiesen sich als unabhängig von den blutdrucksteigernden Effekten des Steroidhormons. PHA-Patienten zeigen im Vergleich zu Patienten mit einer essenziellen Hypertonie und identischen Blutdruckwerten ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, diastolischer Dysfunktion, Atherosklerose, Remodelling der Endstrombahn, Rhythmusstörungen, Schlaganfällen, zerebralen Blutungen, eingeschränkter Nierenfunktion und metabolischem Syndrom [16–18]. Dementsprechend konnte in den großen kontrollierten Therapiestudien RALES und EPHEsus eine deutlich reduzierte Morbidität und Mortalität durch die zusätzliche Gabe der MR-A Spironolacton und Eplerenon zur Standardtherapie bei Patienten mit KHK und eingeschränkter kardialer Funktion erzielt werden [19]. Zahlreiche weitere Studien bestätigen antiinflammatorische, -thrombogene, -atherogene, -arrhythmische und -fibröse Effekte der MR-A und demonstrieren indirekt das hohe Potenzial des Mineralokortikoids Aldosteron, massive Organschäden zu induzieren [20].

Hinsichtlich der zahlreichen schädigenden Effekte einer erhöhten Aldosteronkonzentration ist eine frühzeitige Diagnose und Einleitung der entsprechenden PHA-Therapie von entscheidender Bedeutung.

Tabelle 1: Subtypen des primären Hyperaldosteronismus

Subtyp	Relative Häufigkeit (%)
Idiopathischer Hyperaldosteronismus (IHA) – bilaterale Nebennierenrindenhyperplasie	65
Aldosteron-produzierendes Adenom (APA) (Conn-Syndrom)	30
Primäre unilaterale adrenale Hyperplasie (UHA)	3
Aldosteron-produzierendes Nebennierenrinden-Karzinom	1
Aldosteron-produzierender Tumor des Ovars	< 1
Familiärer Hyperaldosteronismus (FHA) Typ I (GRA – Glukokortikoid-supprimierbarer primärer Hyperaldosteronismus)	< 1
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ II	unbekannt
Familiärer Hyperaldosteronismus Typ III	unbekannt
Ektope Aldosteron-produzierende Adenome oder Karzinome	< 0,1



Screening

Aufgrund der deutlichen Zunahme der PHA-Prävalenz in den vergangenen Jahren wurde ein Screening aller Patienten mit einer arteriellen Hypertonie kontroversiell diskutiert. Die aktuellen Richtlinien der American Endocrine Society empfehlen ein Screening von Patientengruppen mit einer relativ hohen PHA-Prävalenz (Tab. 2) [21]. Diese Empfehlungen beruhen gewissermaßen auf einer Kosten-Nutzen-Rechnung bezüglich eines Screenings aller hypertensiven Patienten versus Screening bestimmter Risikogruppen.

Der Serum-Aldosteron-Renin-Quotient (Aldosteron-Renin-Ratio) wird als die verlässlichste Screeningmethode von der „American Endocrine Society“ empfohlen [21]. Grundlage dieses Suchtests ist die Evaluierung einer inadäquat erhöhten Aldosteronsekretion bei einer gegebenen Reninaktivität oder -konzentration [22]. Dabei wird der Bestimmung der Renin-„Konzentration“ gegenüber der Renin-„Aktivität“ aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Messungen zwischen verschiedenen Labors, der besseren Reproduzierbarkeit und der einfacheren Methodik der Vorzug gegeben. Obwohl eine ausreichende Validierung der Testcharakteristika fehlt, haben

zahlreiche Studien bewiesen, dass die Ratio als Screeningtest der alleinigen Bestimmung von Aldosteron, Renin oder Kalium hinsichtlich Sensitivität deutlich überlegen ist.

Als Suchtest zeigt die Ratio jedoch erhebliche Anfälligkeit für falsch positive und falsch negative Untersuchungsergebnisse, wobei der Einfluss von Testbedingungen und Medikamenten umstritten ist (Tab. 3) [23–25]. Zumindest Spironolacton, Eplerenon und Amilorid sollten 4 Wochen vor dem Screening abgesetzt werden. Die Einnahme von Betablockern, zentralen α -2-Agonisten und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) kann zu falsch positiven Ergebnissen und die Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Kalziumantagonisten zu falsch negativen Ergebnissen führen. Die Pausierung dieser antihypertensiven Therapie vor Beginn des Screenings kann bei hypertensiven Patienten zu einer weiteren Aggravierung der arteriellen Hypertonie führen. Verapamil, Hydralazin, Prazosin, Doxazosin und Terazosin wurden als Medikamente mit nur minimalem Einfluss auf die Testgenauigkeit der ARR evaluiert. Weitere Faktoren, die die Treffsicherheit der ARR als Screeningmethode beeinflussen, sind der Kalium- und Natriumhaushalt, die Tageszeit,

Tabelle 2: Patienten, die einem Screening auf PHA unterzogen werden sollten

Patientengruppe	Prävalenz (%)
Arterielle Hypertonie > Grad 2 (JNC VII: systolischer Blutdruck 160–179/diastolischer Blutdruck 100–109 mmHg)	8
Schwere arterielle Hypertonie (JNC VII: RR > 180/110 mmHg)	13
Therapieresistente arterielle Hypertonie	17–23
Arterielle Hypertonie und spontane oder diuretika-induzierte Hypokaliämie	unbekannt
Arterielle Hypertonie und adrenales Inzidentalom	1,1–10
Arterielle Hypertonie und positive Familienanamnese für frühzeitige Manifestation der Hypertonie oder Auftreten eines zerebrovaskulären Ereignisses < 40. Lebensjahr	
Verwandte 1. Grades von Patienten mit einem diagnostizierten PHA	

JNC VII: The Seventh Conference of the Joint National Committee (JNC) on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure

Lagerung des Patienten bei der Blutabnahme, Alter, Nierenfunktion, Schwangerschaft, ein möglicher Pseudohyperaldosteronismus sowie eine renovaskuläre und maligne Hypertonie.

Zusätzlich ergeben sich durch die unterschiedlichen Labormethoden zur Bestimmung von Renin (Plasmareninaktivität vs. Plasmareninkonzentration), dem bestimmenden Parameter der ARR, häufig unterschiedliche Ratio-Schwellenwerte für ein positives Screeningergebnis. Daher ist eine Vergleichbarkeit der Messwerte sowohl unterschiedlicher Laboratorien als auch der Ergebnisse verschiedener Studien nur eingeschränkt gegeben und erklärt die in einzelnen Publikationen stark voneinander abweichenden Cut-off-Werte der ARR. Zusammenfassend wird in Hinblick auf die Konsequenzen eines fehlerhaften Screenings empfohlen, die entsprechenden Laboruntersuchungen nur an akkreditierten Zentren mit einschlägiger Erfahrung und Expertise durchführen zu lassen.

Bezüglich der Problematik eines standardisierten diagnostischen Verfahrens zur PHA-Abklärung hat die Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin an der Medizinischen Universität Graz das Projekt „GECOH“ (Graz Endocrine Causes Of Hypertension) ins Leben gerufen. Ziel dieser Studie ist die Überprüfung der Sensitivität der ARR als Screeningverfahren und des Kochsalzbelastungstests als Bestätigungsmethode. Dabei sollen auch Einflüsse von Medikamenten auf die ARR sowie verschiedene Labormethoden zur Bestimmung von Aldosteron und Renin evaluiert werden.

Insgesamt sollte daher die Ratio ausschließlich als Case-finding-Methode herangezogen und bei inkonklusivem Ergebnis oder suboptimaler Testbedingung wiederholt werden. Zudem sollte jedes Labor, bedingt durch zahlreiche unterschiedliche Methoden Aldosteron und Renin zu bestimmen, die Schwellenwerte für ein ARR-Screening eigens validieren.

Für eine zusätzliche Berücksichtigung eines absoluten Aldosteronschwellenwerts zum ARR-Cut-off als positives Scree-

Tabelle 3: Beeinflussende Faktoren der Aldosteron-Renin-Ratio (ARR)

Faktor	ARR
Medikamente	
Betablocker	▲
Zentrale α 2-Agonisten	▲
Nicht-steroidale Antirheumatika	▲
Schleifendiuretika	▼
Kaliumsparende Diuretika	▼
ACE-Hemmer	▼
Angiotensin-2-Rezeptorblocker	▼
Kalziumkanalblocker	▼
Reninhemmer*	▼▲
Kaliumhaushalt	
Hypokaliämie	▼
Hyperkaliämie	▲
Kochsalzzufuhr	
Kochsalzrestriktion	▼
Vermehrte Kochsalzzufuhr	▲
Fortgeschrittenes Alter	▲
Andere	
Eingeschränkte Nierenfunktion	▲
Pseudohyperaldosteronismus Typ II	▲
Schwangerschaft	▼
Renovaskuläre Hypertonie	▼
Maligne Hypertonie	▼

* Reninhemmer führen zu einer verminderten Reninaktivität, jedoch zu einer erhöhten Reninkonzentration.

ningkriterium wird von der „American Endocrine Society“ keine Empfehlung abgegeben.

Die wichtigste Differenzialdiagnose zum PHA ist der sekundäre Hyperaldosteronismus, der meistens durch eine Diuretikatherapie oder renovaskuläre Hypertonie bedingt und durch erhöhte Renin- und Angiotensin-2-Konzentrationen (die konsekutiv die Aldosteronsekretion stimulieren), gekennzeichnet ist.

■ Bestätigungstest

Nach einem positiven Screeningergebnis muss zur Diagnosestellung eines PHA ein sogenannter Bestätigungstest durchgeführt werden (Abb. 2) [26]. Derzeit existieren 4 verschiedene Bestätigungstests, die sich in ihrer Sensitivität, Spezifität und Reliabilität unterscheiden: (1) oraler Kochsalzbelastungstest, (2) intravenöser Kochsalzbelastungstest, (3) Fludrocortison-Suppressionstest und (4) Captopril-Belastungstest. Die „American Endocrine Society“ empfiehlt den jeweiligen Bestätigungstest nach der Grunderkrankung des Patienten sowie nach Kriterien von Kosten, Patientencompliance, Laborgegebenheiten und der lokaler Expertise auszuwählen.

Der Bestätigungstest dient zur Diagnosestellung und sollte gemäß den Richtlinien mit großer Sorgfalt und Genauigkeit durchgeführt werden, da sein Ergebnis mit hohen Kosten und vor allem mit den entsprechenden Konsequenzen für den Patienten assoziiert ist.

Ein negatives Testergebnis eines korrekt durchgeführten Bestätigungstests schließt die Diagnose eines PHA mit hoher

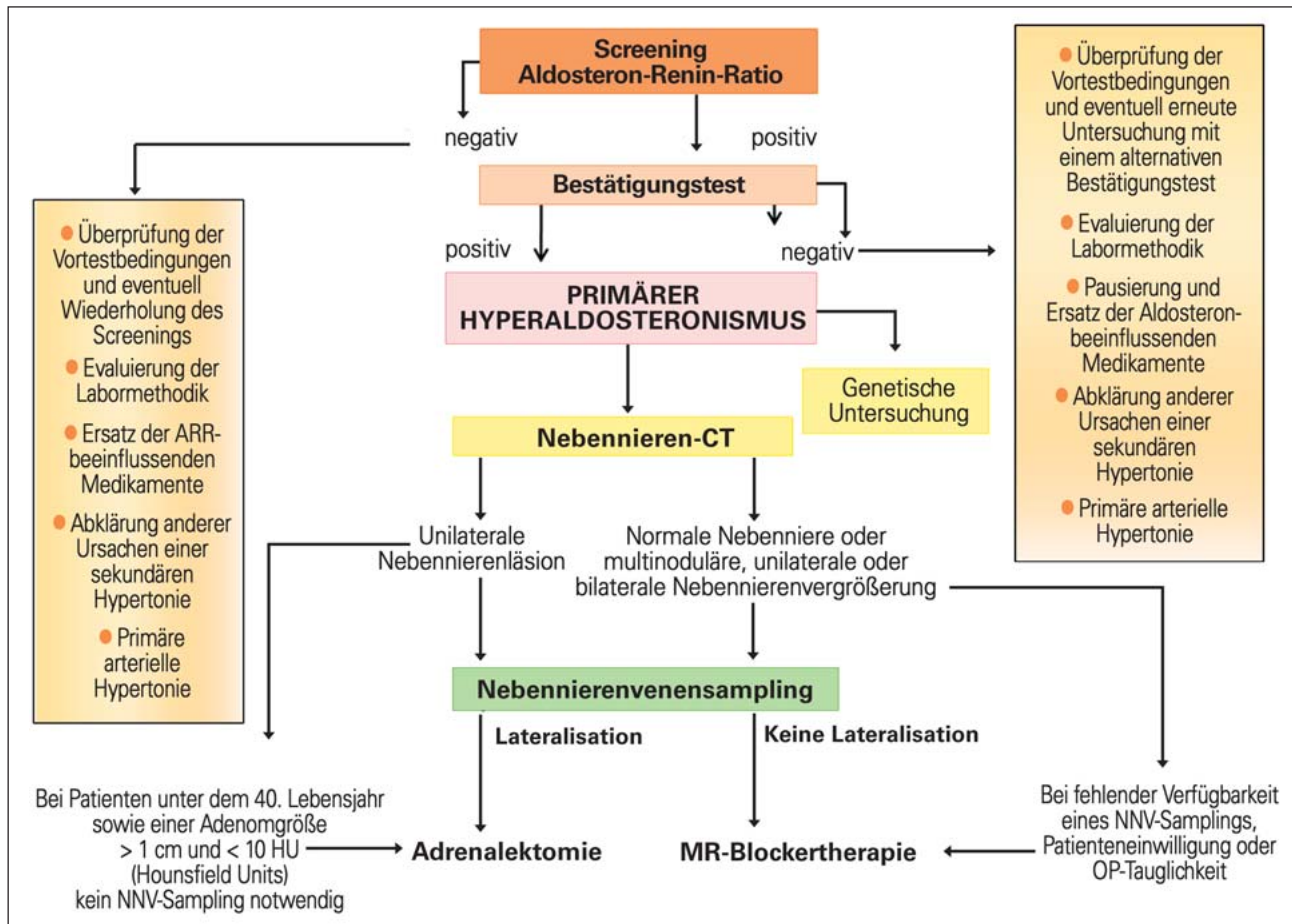


Abbildung 2: Algorithmus der diagnostischen Abklärung des PHA

Wahrscheinlichkeit aus. Selbstverständlich sollte bei unzureichenden Vortestbedingungen oder fraglichen Testergebnissen eine erneute Untersuchung, eventuell mit einem alternativen Bestätigungstest, initiiert werden.

Subtypen-Evaluierung

Erster Schritt zur Differenzierung der Subtypen nach dem positiven Ergebnis eines Bestätigungstests sollte eine Nebennieren- (NN-) Computertomographie- (CT-) Untersuchung (2–3 mm Schichtdicke) sein. Dabei kann der IHA im CT unauffällig bleiben oder als bilaterale (hyperplastische) noduläre Nebennierenrinderanveränderungen (NNR) imponieren. Das adrenale Adenom erscheint meist als uniforme hypodense (Hounsfield Units < 10) noduläre Veränderung (< 2 cm im Durchmesser). Aldosteron produzierende Karzinome der NN zeigen meist einen Durchmesser > 4 cm und weisen die für eine Neoplasie typischen CT-Charakteristika auf [27]. Letztendlich werden nur 6 % aller nodulären adrenal Veränderungen im Rahmen einer CT-Untersuchung identifiziert. Für die Interpretation einer CT-Untersuchung ergeben sich zudem wichtige Einschränkungen: (1) Kleine Adenome können als IHA oder unauffällige NN interpretiert werden, (2) adrenale Mikroadenome können als IHA imponieren und würden dabei eine Adrenalectomie indizieren, (3) unilaterale NN-Makroadenome ohne Hormonproduktion lassen sich nicht von einem Aldosteron produzierenden Adenom differenzieren. Insgesamt werden jedoch bei 2–10 % aller durchgeführten

Autopsien bei normotensiven Erwachsenen adrenale Adenome nachgewiesen.

Die CT-Untersuchung erweist sich als hilfreich, sowohl größere Läsionen (> 2,5 cm) der NN zu erfassen als auch die Lokalisation der Nebennierenvenen zu erleichtern, um die Durchführung eines möglicherweise darauffolgenden Nebennierenvenen-Samplings zu vereinfachen. Kleine Veränderungen der NN müssen daher sehr zurückhaltend interpretiert werden, um unnötige chirurgische Interventionen und invasive Untersuchungen zu vermeiden. Mehrere Studien demonstrierten keine Vorteile der MRT-Untersuchung gegenüber dem CT bei deutlich höheren Kosten. Zusammenfassend bedeutet daher die anatomische Identifizierung einer adrenal Veränderung noch keine Ursache-Wirkung-Beziehung bei einem Patienten mit diagnosegesichertem PHA, da jeder zweite Patient mit einem unilateralen Mikroadenom der NN eine exzessive Aldosteronproduktion der Gegenseite aufweist. Im Gegensatz dazu haben ca. 40 % der Patienten mit einer eindeutigen Lateralisation der Aldosteronproduktion unauffällige CT-Befunde. Da bei Patienten mit PHA die Wahrscheinlichkeit eines adrenal Adenoms mit steigendem Alter deutlich zunimmt, sich jedoch nur etwa 1 % der Inzidentalome als Aldosteron-produzierende Adenome herausstellen, ist der CT-Nachweis einer einseitigen Nebennierenläsion bei einem Patienten über dem 40. Lebensjahr nicht automatisch mit einem Aldosteron-produzierenden Adenom vereinbar. Eine Korrelation zwischen Tumorgöße und Aldosteronkonzentra-

tion wurde bisher nicht nachgewiesen. Daher kann die Bildung letztendlich nur äußerst eingeschränkt zwischen einem APA und einer IHA differenzieren.

Die Diagnosestellung des autosomal dominant vererbten, familiären Hyperaldosteronismussyndroms Typ I (FHA) kann durch entsprechende genetische Untersuchungen (Southern Blotting oder PCR) erfolgen [28]. Der zugrundeliegende genetische Defekt der FHA Typ I führt zu einer fehlerhaften Regulation der Aldosteronsynthese durch ACTH anstelle von Angiotensin 2 und ist durch eine frühzeitige, therapierefraktäre, schwere arterielle Hypertonie gekennzeichnet. Ein Screening hinsichtlich FHA Typ I sollte in folgenden drei Situationen erwogen werden: (1) Manifestation einer arteriellen Hypertonie unter dem 20. Lebensjahr; (2) positive Familienanamnese für einen PHA und (3) positive Familienanamnese für das Auftreten eines zerebralen Insultes vor dem 40. Lebensjahr.

Die molekulare Grundlage für den FHA Typ II ist derzeit noch unbekannt, obwohl mehrere Studien auf eine Assoziation mit der chromosomalen Region 7p22 hinweisen. Kürzlich wurde auch die Existenz eines FHA Typ III, gekennzeichnet durch eine massive Hyperplasie der Nebennierenrinde sowie bereits im Kindesalter auftretenden schweren Bluthochdruck mit deutlichen Organschäden, postuliert.

■ Selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme (Adrenal Venous Sampling-AVS)

Um zwischen einer uni- und bilateralen exzessiven Aldosteronproduktion zu differenzieren, sollte eine selektive Nebennierenvenen-Blutentnahme (AVS) als Referenzstandardtest veranlasst werden [29]. Dabei werden nach der perkutanen Punktion einer Femoralvene beide Nebennierenvenen kateterisiert und die entsprechenden Aldosteron- und Kortisolkonzentrationen mit den peripheren Hormonkonzentrationen verglichen. Dabei diskriminiert die Aldosteron-Kortisol-Ratio bei einem Cut-off > 3 (beweisend für eine Lateralisation) am besten zwischen einem APA und einem IHA.

Diese Differenzierung ist aus mehreren Gründen wichtig:

1. Im Falle eines unilateralen Aldosteron-produzierenden Adenoms oder einer seltenen unilateralen NNR-Hyperplasie kann eine operative Adrenalectomie auf der entsprechenden Seite die Bluthochdrucksituation bei 30–60 % der Patienten verbessern.
2. Im Falle einer bilateralen Hyperplasie (IHA) oder eines FHA Typ I ist eine medikamentöse Therapie der operativen Korrektur vorzuziehen. Da diese Untersuchung invasiv durchgeführt wird, ist sie mit Risiken für den Patienten verbunden und sollte keinesfalls ohne gesicherte Diagnose eines PHA initiiert werden. Die Sensitivität und Spezifität des AVS ist den bildgebenden Verfahren (CT) bei erfolgreicher Katheterisierung beider Nebennierenvenen im Nachweis einseitiger exzessiver Aldosteronsekretion deutlich überlegen. Als schwierig erweist sich jedoch aufgrund der Anatomie die Katheterisierung der etwas kleineren rechten Nebennierenvene, wobei die Erfolgsquote einer selektiven Katheterisierung in großen Zentren bei 90–96 % liegt. Die Komplikationsraten (adrenale Blutungen und Thromboembolien) liegen dabei $< 2,5$ %.

Im Falle einer nicht erfolgreichen Katheterisierung beider Nebennierenvenen ergeben sich folgende Möglichkeiten: (1) Die zentral/periphere Ratio von Aldosteron/Kortisol kann bei nur einseitig getroffener Nebennierenvene zur Diskriminierung zwischen Supprimierung oder Überproduktion der Aldosteronsekretion einer Nebennierenvene im Vergleich zur Peripherie dienen; (2) erneutes AVS; (3) Einleitung einer Therapie mit einem MR-A; (4) Evaluierung einer chirurgischen Intervention unter Einbeziehung der Befunde bildgebender Verfahren und (5) Erwägung alternativer, jedoch wenig validierter Testverfahren wie (5a) Lagerungs-Stimulationstest (im Gegensatz zu APA weisen Patienten mit IHA deutliche Schwankungen der Aldosteronkonzentration beim Orthostaseversuch auf); (5b) Iodocholesterolszintigraphie (NP-59) (Darstellung adrener Adenome $> 1,5$ cm); (5c) Bestimmung der 18-OH-Kortikosteronkonzentration. Die drei letztgenannten Testverfahren stellen aufgrund ihrer im Vergleich zum AVS deutlich geringeren Sensitivität und Spezifität eine unzureichende Alternative dar [30].

■ Therapie

Operation

Bei gesicherter Lateralisation der gesteigerten Aldosteronproduktion (ca. 33 % aller PHA-Fälle) ist eine unilaterale, laparoskopische Adrenalectomie indiziert. Manche Autoren empfehlen eine vierwöchige Vorbehandlung mit einem MR-A. Die Diagnose eines APA oder einer unilateralen Hyperplasie basiert danach auf einem positiven histopathologischen Befund. Sowohl die Bluthochdrucksituation als auch der Kaliumhaushalt zeigen in zahlreichen Studien eine nahezu 100%-ige Verbesserung im postoperativen Verlauf. Etwa ein Drittel aller Patienten kann mit ihrem Blutdruck ohne Einnahme von antihypertensiv wirksamen Substanzen in einen normotensiven Bereich gelangen. Unmittelbar nach der Adrenalectomie sollten Aldosteron und Renin zur biochemischen Kontrolle bestimmt werden. Weiters sollten an den folgenden postoperativen Tagen regelmäßige Überprüfungen der Serumelektrolyte (*Cave*: Hyperkaliämie) sowie des arteriellen Blutdrucks (*Cave*: Hypotonie) erfolgen. Eine Anpassung der antihypertensiven Therapie kann notwendig werden. Ein temporär auftretender Hypoaldosteronismus kann mit einer kurzfristigen Therapie mit Fludrocortison ausgeglichen werden. Zudem wird bis zum entsprechenden Anstieg der kontralateralen Aldosteronproduktion eine kochsalzreiche Ernährung empfohlen. Faktoren, die wesentlich die Erfolgsquote mitbestimmen, sind: (1) positive Familienanamnese für eine arterielle Hypertonie, (2) Anzahl der präoperativ eingenommenen Antihypertensiva, (3) Dauer des Bluthochdrucks, (4) Ansprechen auf die MR-A-Therapie und (5) präoperative ARR und eventuell Höhe der Harn-Aldosteron-Konzentration.

Pharmakologische Therapie

Mögliche Indikationen für eine Therapie mit MR-A sind: (1) fehlende Einwilligung oder Operationstauglichkeit des Patienten bei APA oder unilateraler Hyperplasie und (2) Vorliegen einer IHA. Die operative Sanierung einer IHA durch eine uni- oder bilaterale Adrenalectomie ergab nur zu 19 % eine ausreichende Blutdrucksenkung und wird deshalb nicht empfohlen. In mehreren Beobachtungsstudien von Patienten mit

einem IHA konnte mit einer Spironolacton-Therapie (50–400 mg/die, für 1–96 Monate) eine durchschnittliche Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 22–25 % erzielt werden [21]. Initial sollte mit einer Dosierung von 12,5–25 mg begonnen werden, diese kann bis zum Erreichen einer Normokaliämie (ohne zusätzliche orale Kaliumsubstitution) bis auf 400 mg täglich gesteigert werden. Eine deutliche Verbesserung der Blutdrucksituation ist nach 4–8 Wochen zu erwarten. Nach mehreren Monaten kann die Dosis bis auf 25–50 mg/die reduziert werden. Letztendlich sollte sich die Dosis an einem Serumkaliumwert im hochnormalen Bereich orientieren. In den ersten 4–6 Wochen nach Einleitung der Therapie sollten Nierenfunktion und Serumelektrolyte engmaschig kontrolliert werden. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Gynäkomastie, erektile Dysfunktion und verminderte Libido bei Männern sowie Zyklusstörungen und Mastodynie bei Frauen, die durch eine Interaktion des Medikaments mit Testosteron- bzw. Progesteronrezeptoren bedingt sind.

Eplerenon gilt aufgrund der 5-fach höheren Kosten und der geringeren Erfahrung mit diesem Medikament als zweite Wahl. Gegenüber Spironolacton zeigt Eplerenon den Vorteil einer nahezu fehlenden Interaktion mit Testosteron- und Progesteronrezeptoren und ruft damit keine antiandrogenen Nebenwirkungen hervor. Bei einer kürzeren Halbwertszeit und geringeren Wirkpotenz im Vergleich zu Spironolacton wird eine Startdosis von 25 mg Eplerenon 2x täglich empfohlen. Bis zur Normalisierung des Kaliums kann eine max. tägliche Dosis von bis zu 100 mg verabreicht werden. Wie bei der Therapie mit Spironolacton muss auch hier auf Kontraindikationen, Neben- und Wechselwirkungen sorgsam geachtet werden.

Kaliumsparende Diuretika, Amilorid und Triamteren sind bei Patienten, die nicht mit einem MR-A therapiert werden können, eine gute Behandlungsalternative. Diese Substanzen hemmen den luminalen epithelialen Natriumkanal (ENaC).

Bei allen Formen eines PHA müssen jedoch häufig zur ausreichenden Kontrolle der arteriellen Hypertonie zusätzliche Antihypertensiva zum Einsatz kommen.

■ Zusammenfassung und eine „Kosten-Nutzen-Rechnung“

Seit der Einführung der ARR als Screeningmethode ist die PHA-Prävalenz bei hypertensiven Patienten von 1 % auf bis zu 13 % angestiegen und macht damit die PHA zur häufigsten behandelbaren Ursache einer arteriellen Hypertonie. Dies dürfte auf drei Faktoren beruhen: (1) Screening auch normokaliämischer Patienten bei PHA-Verdacht, (2) gesteigerte Awareness bezüglich Häufigkeit und Komplikationen eines PHA und (3) Verbesserung der Labormethoden.

Der hohe Aufwand im Rahmen der Abklärung eines positiv ARR-getesteten Patienten ist aufgrund mehrerer Faktoren berechtigt:

1. Ein nicht diagnostizierter und daher nicht therapierter PHA kann für den Patienten multiple Organschäden zur Folge haben.

2. Damit sind auch für das Gesundheitssystem höhere Folgekosten zu tragen.
3. Eine erfolgreiche operative Entfernung eines Adenoms bewirkt bei allen Patienten eine Normalisierung des Kaliumhaushaltes und bei 30–60 % einen Rückgang des arteriellen Bluthochdrucks.

Damit ist der PHA die häufigste behandelbare Ursache einer arteriellen Hypertonie, stellt jedoch unerkannt und unbehandelt einen starken Risikofaktor für gesteigerte Morbidität und Mortalität dar. Ein systematisches Screening aller hypertensiven Patienten ist derzeit umstritten [31, 32]. Letztendlich sind die Kosten eines Screenings mittels ARR-Bestimmung mit denjenigen eines Lipidprofils des Routinelabors vergleichbar. Dabei stehen die Kosten der diagnostischen Abklärung und der Therapie eines PHA dem finanziellen Aufwand von medikamentöser Langzeittherapie, Multimorbidität und Invalidität bei fehlender Diagnose gegenüber.

Mehrere Verbesserungen werden in Zukunft notwendig sein: (1) eine Standardisierung der Laborbestimmungen von Aldosteron und Renin, (2) Evaluierung einheitlicher Referenzwerte für die ARR, Aldosteron und Renin, (3) eindeutige Richtlinien hinsichtlich Vortestbedingungen (Medikamente) für Screening und Bestätigungstest, (4) Etablierung eines Goldstandard-Bestätigungstests, (5) Entwicklung nicht invasiver diagnostischer und therapeutischer Verfahren, (6) Identifizierung aller zugrundeliegenden molekularen/genetischen Defekte des PHA und (7) schließlich das systematische Screening aller hypertensiven Patienten.

■ Relevanz für die Praxis

Patienten mit schwer einstellbarer arterieller oder therapierefraktärer Hypertonie, hypertensive jüngere Patienten, Patienten mit arterieller Hypertonie und Hypokaliämie sowie Patienten mit einem adrenalen Inzidentalom sollten einem Screening für einen primären Hyperaldosteronismus (PHA) unterzogen werden.

Ein nicht diagnostizierter und damit nicht behandelter PHA ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Entstehung multipler Organschäden assoziiert.

Bei bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie ist eine Blutdruckeinstellung mit 25–75 mg Spironolacton meist ausreichend. Aldosteron-produzierende Adenome sollten operativ (laparoskopisch) entfernt werden.

Eine intensivere und optimierte Diagnostik sowie Therapie des PHA könnte zu einer verbesserten Kontrolle des Blutdrucks in Österreich beitragen.

Literatur:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
3. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner

- B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
4. Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med* 1955; 45: 3–17.
5. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1589–93.
6. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045–50.
7. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Gutkin M, Fallo F, Gill JR Jr, Feld L, Ganguly A, Laidlaw JC, Murnaghan DJ, Kaufman C, Stockigt JR, Ulick S, Lalouel JM. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992; 2: 66–74.
8. Sukor N, Mulatero P, Gordon RD, So A, Duffy D, Bertello C, Kelemen L, Jeske Y, Veglio F, Stowasser M. Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *J Hypertens* 2008; 26: 1577–82.
9. Mulatero P. A new form of hereditary primary aldosteronism: familial hyperaldosteronism type III. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2972–4.
10. Lim PO, Struthers AD, MacDonald TM. The neurohormonal natural history of essential hypertension: towards primary or tertiary aldosteronism? *J Hypertens* 2002; 20: 11–5.
11. Padfield PL. Primary aldosteronism, a common entity? the myth persists. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 159–62.
12. Willenberg HS, Schinner S, Ansurudeen I. New mechanisms to control aldosterone synthesis. *Horm Metab Res* 2008; 40: 435–41.
13. Connell JM, MacKenzie SM, Freel EM, Fraser R, Davies E. A lifetime of aldosterone excess: long-term consequences of altered regulation of aldosterone production for cardiovascular function. *Endocr Rev* 2008; 29: 133–54.
14. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005; 26: 313–21.
15. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 235–41.
16. Milliez P, Gierard X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
17. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giachetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Matterello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Participants. Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 2006; 48: 232–8.
18. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Della Mea P, Ermani M, Rabbia F, Federspil G, Mulatero P. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454–9.
19. Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPESUS studies. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 217: 53–8.
20. Marney AM, Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113: 267–78.
21. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
22. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 619–32, xi.
23. Schwartz GL, Turner ST. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 2005; 51: 386–94.
24. Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 897–902.
25. Seifarth C, Trenkel S, Schobel H, Hahn EG, Hensen J. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 457–65.
26. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 2007; 356: 601–10.
27. Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 310–7.
28. Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *RadioGraphics* 2005; 25 (Suppl 1): S143–S158.
29. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, Mengozzi G, Milan A, Garrone C, Giraudo G, Passarino G, Garaballo D, Verhovez A, Rabbia F, Veglio F. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366–71.
30. Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Con. Hypertension* 2007; 50: 454–8.
31. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension* 2007; 50: 447–53.

Univ.-Ass. Dr. med. Andreas Tomaschitz

Medizinstudium an der Karl-Franzens-Universität Graz, Promotion 2003. Arzt für Allgemeinmedizin seit 2008. Derzeit in Facharzt-ausbildung an der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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