
5	Humanalbumin (HA)	95
5.1	Herstellung	95
5.1.1	Qualitätskriterien	95
5.2	Wirksame Bestandteile	95
5.3	Physiologische Eigenschaften und Funktion	95
5.4	Lagerung, Verwendbarkeit, Packungsgrößen	96
5.5	Indikationen	97
5.5.1	Therapie der Hypovolämie	97
5.5.1.1	Volumenersatz in der perioperativen Phase	97
5.5.1.2	Volumenersatz bei nichtseptischen, kritisch kranken Patienten	97
5.5.1.3	Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten	98
5.5.1.4	Volumenersatz beim Verbrennungs-Patienten	99
5.5.1.5	Volumenersatz beim Trauma-Patienten	99
5.5.1.6	Volumenersatz bei Schwangeren	100
5.5.1.7	Volumenersatz in der Herzchirurgie	100
5.5.1.8	Volumenersatz bei blutungsgefährdeten Patienten bzw. Patienten mit manifester Blutung aufgrund von Gerinnungsstörungen	100
5.5.1.9	Volumenersatz bei leberchirurgischen Eingriffen (z. B. Lebertransplantation)	101
5.5.1.10	Volumenersatz bei Neugeborenen und älteren Kindern	101
5.5.1.11	Volumenersatz bei therapeutischer Plasmapherese	101
5.5.2	Therapie der Hypalbuminämie	102
5.5.2.1	Pathophysiologie	102
5.5.2.2	Therapie der Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten	102
5.5.2.3	Therapie der Hypalbuminämie bei Unterernährung, Malnutrition bzw. Enteropathien/Malabsorptions-Syndrom	103
5.5.2.4	Therapie der Hypalbuminämie bei Leberzirrhose	103
5.5.2.4.1	Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)	104
5.5.2.4.2	Hepato-renales Syndrom (HRS)	104
5.5.2.4.3	Post-Parazentese	105
5.5.2.5	Therapie der Hypalbuminämie beim nephrotischen Syndrom	106
5.5.2.6	Therapie der Hypalbuminämie bei Frühgeborenen	106
5.5.3	Sonstige Anwendungsgebiete für Albumin	106
5.5.3.1	Albumin beim ovariellen Hyperstimulationssyndrom	106

5.5.3.2	Albumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Medikamenten	107
5.5.3.3	Albumin als Radikalfänger bzw. zur Bindung toxischer Substanzen	107
5.5.3.4	Albumin zur Blutverdünnung bei Neugeborenen mit Polyzythämie	107
5.6	Unerwünschte Wirkungen	107
5.7	Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen	108
5.8	Dokumentation	108
5.9	Literatur	108

5 Humanalbumin (HA)

5.1 Herstellung

HA wird mittels alkoholischer Fällungsverfahren [1] aus humanem Poolplasma gewonnen. Zur Pathogeninaktivierung wird Albumin mindestens 10 Stunden bei +60 °C pasteurisiert (siehe auch Europäisches Arzneibuch).

5.1.1 Qualitätskriterien

HA-Lösungen sind sterile Präparationen humaner Plasmaproteine, die entsprechend der Monografie „Albuminlösung vom Menschen“ nach dem Europäischen Arzneibuch einen Mindestanteil von 95% Albumin enthalten müssen. Die verfügbaren Präparationen weisen neben Albumin eine Natriumkonzentration zwischen 87 und 160 mmol/l und eine Kaliumkonzentration unter 2 mmol/l auf. Als Stabilisatoren werden Natriumcaprylat und Acetyltryptophan eingesetzt. Alle zur Verfügung stehenden Albumine enthalten weniger als 200 µg/l Aluminium.

Albuminlösungen sind frei von Isoagglutininen und Blutgruppensubstanzen und können unabhängig von der Blutgruppe des Empfängers appliziert werden. Sie enthalten keine Sauerstoffträger, Gerinnungsfaktoren oder Antikörper. Albuminpräparationen gelten auf Grund des Herstellungsprozesses und der damit verbundenen Pathogeninaktivierung als infektionssicher.

5.2 Wirksame Bestandteile

HA-Lösungen werden als hypoosmotische (4%ige), isoonkotische (5%ige) und hyperosmotische (20%ige bzw. 25%ige) Infusionslösungen hergestellt. Hauptwirkbestandteil ist menschliches Albumin mit einem Molekulargewicht von ca. 66 KD, bestehend aus 584 Aminosäuren bekannter Sequenz. Präparationen zum klinischen Gebrauch können neben Monomeren auch Dimere und in geringen Mengen Polymere des Albumins enthalten. Wegen der in Albuminpräparationen enthaltenen unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen sind Kontrollen des Wasser- und Elektrolytstatus, insbesondere bei Gabe großer Mengen, erforderlich. Entsprechend Europäischem Arzneibuch ist ein Gehalt von maximal 10 % Polymeren und Aggregaten zulässig.

5.3 Physiologische Eigenschaften und Funktion

Der Referenzbereich der Plasmakonzentration des Albumins liegt zwischen 33 und 52 g/l. Die Synthese von Albumin findet ausschließlich in der Leber statt. Die normale Syntheserate von Albumin beträgt ca. 0,2 g/kg KG/d. Als regulierender Faktor für die Albuminsynthese in der Leber wird der extravasale kolloidosmotische Druck (KOD) angesehen. Bei exogener Zufuhr kolloidonkotischer wirksamer Substanzen, d. h. natürlicher wie künstlicher Kolloide, kommt es zu einer Hemmung der Albuminsynthese [2]. Eine dauerhafte Normalisierung der Albuminkonzentration kann nur durch eine suffiziente Ernährungstherapie erreicht werden.

Unter physiologischen Verhältnissen besteht ein Fließgleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von Albumin. Dabei ist die Albuminmenge, die täglich abgebaut wird, der Plasmakonzentration proportional, d. h. es wird täglich ein fester Prozentsatz von ca. 10% des Plasmaalbumingehaltes metabolisiert [3, 4]. Die Halbwertszeit verändert sich umgekehrt proportional zur Plasmaalbuminkonzentration, d. h. mit sinkendem Albumingehalt verlängert sich die Halbwertszeit. Umgekehrt steigt bei Zufuhr von Albumin die Abbaurate von Albumin. Verantwortlich für diese homöostatische Regulation von Albumin, wie im Übrigen auch von Serum-IgG, die beide mit bis zu 23 Tagen auch die längste Halbwertszeit aller Serumproteine aufweisen, ist der neonatale Fc Rezeptor FcRn, auch Brambell Rezeptor genannt [5, 6]. Es handelt sich dabei um ein MHC-Klasse I ähnliches Membranmolekül auf

Endothel- und Darmepithelzellen, das HA und IgG an unterschiedlichen Positionen bindet und kontinuierlich in pinozytotische Vesikel aufnimmt, um die beiden Serumproteine so vor rascher Degradation zu schützen [7]. Die Pinozytosevesikel mit an FcRn gebundenem Albumin werden entweder durch Transzytose in den Extrazellularraum entlassen oder in die Blutbahn zurückbefördert [8]. Da die Bindekapazität der FcRn begrenzt ist, nimmt bei ansteigenden Serumkonzentrationen von Albumin die ungebundene Molekülzahl zu, entsprechend steigt ihre katabole Rate exponentiell an [9].

Die Verteilung von Albumin im Organismus entspricht einem Zwei-Kompartimentenmodell, wobei ca. 40% auf den intravasalen Flüssigkeitsraum (IZFR) und ca. 60% auf den extravasalen Flüssigkeitsraum (EZFR) entfallen [3, 10, 11]. Die Gleichgewichtseinstellung zwischen Plasma und interstitiellem Raum erfolgt in unterschiedlichen Geschwindigkeiten entsprechend den beiden Subkompartimenten des extravaskulären Albuminpools [12]. Der Gesamtaustausch zwischen intra- und extravasalem Flüssigkeitsraum beträgt ca. 5% der intravasalen Albuminmenge pro Stunde (*transcapillary escape rate*). Die transkapilläre Austauschrate von Albumin ist bei arterieller Hypertonie, beim Myxödem, bei Verbrennungen, Leberzirrhose und diabetischer Mikroangiopathie erhöht [13, 14].

Die physiologische Funktion von Albumin beinhaltet:

- Volumenwirkung (kolloidonkotischer Effekt)
- Transportfunktion.

Volumenwirkung (kolloidonkotischer Druck [KOD])

Albumin besitzt eine Wasserbindungskapazität von ca. 18 ml/g, eine intravasale Verweildauer von ca. 4 Stunden bei physiologischer Kapillarpermeabilität [12] sowie eine in-vivo-Halbwertszeit von ca. 18 bis 21 Tagen [3, 4, 12]. Bei gleicher Konzentration ist die onkotische Wirkung des Albumins etwa 2 ½-mal größer als diejenige der Globuline, welche ein durchschnittliches Molekulargewicht von etwa 170 KD aufweisen [15]. Obwohl Albumin nur etwa 50 bis 60% des Gesamtproteingehaltes des Plasmas ausmacht, bestimmt es zu etwa 80% den intravasalen KOD.

Transportfunktion

Infolge seiner hohen Nettoladung besitzt Albumin eine gute Bindungsfähigkeit, u. a. für Wasser, Kalzium, Natrium sowie für Spurenelemente. Auch für Fettsäuren, Bilirubin und Hormone sowie viele Arzneimittel ist Albumin ein wichtiges Transportprotein. Diese Transporteigenschaften sind zwar physiologisch und pharmakologisch von Bedeutung, für eine therapeutische Gabe von HA ergibt sich allenfalls ein sinnvoller Einsatz zur Bindung von Bilirubin und damit Reduktion des Phototherapie- und Blutaustauschbedarfs bei schwerer Neugeborenenhyperbilirubinämie [16–18].

5.4 Lagerung, Verwendbarkeit, Packungsgrößen*

Die Lagerung von menschlichen Albuminzubereitungen erfolgt, vor Licht geschützt, bei Raumtemperatur, jedoch nicht über +25 °C. Eine Lagerung von vorgewärmten Lösungen ist nicht möglich.

* [vgl. Abschnitt 0.4](#)

HA-Lösungen können peripher oder zentralvenös appliziert werden und werden allgemein gut vertragen. HA ist als 4%ige, 5%ige, 20%ige und 25%ige Lösung in Ampullen, Polyethylenbeuteln oder Glasflaschen in Deutschland zugelassen.

5.5 Indikationen

Der klinische Einsatz von Albumin kann aus seinen physiologischen Funktionen abgeleitet werden. Mögliche Anwendungsgebiete sind:

- Hypovolämie
- Hypalbuminämie
- Sonstige Anwendungsgebiete.

5.5.1 Therapie der Hypovolämie

Im Folgenden werden mögliche Einsatzgebiete von HA zum Volumenersatz unter den jeweiligen besonderen Rahmenbedingungen vorgestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Albumin 5%ig einen Volumeneffekt von 70% hat. Albumin 25%ig ist dagegen hyperonkotisch und sollte nicht ohne eine begleitende Flüssigkeitstherapie zum Volumenersatz gegeben werden.

5.5.1.1 Volumenersatz in der perioperativen Phase

Zur Gabe von Albumin als Volumenersatz in der perioperativen Phase liegen drei Cochrane-Analysen [19–21] und zwei systematische Reviews [22, 23] vor, in denen Albumin gegenüber kristalloiden bzw. einem anderen kolloidalen Volumenersatz untersucht wurde. Ein Vor- oder Nachteil der Gabe von Albumin in Bezug auf die Mortalität konnte nicht gezeigt werden.

In einem Review wurde ein Morbiditätsvorteil (Nierenfunktion, gastrointestinale Ödembildung) für die Gabe von hyperonkotischem Albumin (20%ig) gesehen [23]. Nach der S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ können Humanalbumin, Gelatine und Hydroxyethylstärke (HES) gleichberechtigt zum peri-interventionellen Volumenersatz eingesetzt werden [24]. Demnach können aufgrund der niedrigen Ereignisraten zu dem Endpunkt „Sterblichkeit“ und unzureichender Daten zu wesentlichen Morbiditätsendpunkten aus der Literatur keine Empfehlungen für den bevorzugten Einsatz einer Kolloid-Gruppe (HA, Gelatine und HES) abgeleitet werden.

Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim Erwachsenen in der perioperativen Phase eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.

1 B

5.5.1.2 Volumenersatz bei nichtseptischen, kritisch kranken Patienten

Zur Beurteilung, ob HA zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung des erwachsenen, nicht septischen Intensiv-Patienten eingesetzt werden soll, sind die folgenden Referenzen in die Bewertung einbezogen worden: [22, 25–39] und [40]. Es wird auch auf die Metaanalysen der *Cochrane Collaboration* [33, 34, 41] Bezug genommen.

Das Consensus Statement der ESICM Task Force von 2012 [33] und zwei Metaanalyse der *Cochrane Collaboration* [34, 41] zeigen in Bezug auf Mortalität keinen Vorteil für die Therapie mit HA im Vergleich zu der Gabe von kristalloiden oder kolloidalen Lösungen. Die S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ empfiehlt grundsätzlich zunächst einen

Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen [24]. Wenn dieses Vorgehen allerdings nicht zum Ziel führt, wird in dieser – gegenwärtig in Überarbeitung befindlichen – Leitlinie mit vergleichsweise geringem Empfehlungsgrad auch die Indikation für den Einsatz von HA gesehen: „Wenn nach Einschätzung des Arztes eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, kann darüber hinaus (...) Humanalbumin zum Einsatz kommen.“

Humanalbumin soll nicht zum Ausgleich einer Hypovolämie bzw. zur hämodynamischen Stabilisierung beim erwachsenen, nichtseptischen, kritisch kranken Patienten eingesetzt werden, solange therapeutische Alternativen nicht ausgeschöpft wurden.

1 A

5.5.1.3 Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten

Der Volumenersatz bei septischen, kritisch kranken Patienten soll gemäß S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie beim Erwachsenen zunächst mit kristalloiden Lösungen erfolgen [24]. Gleichwohl empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie aus dem Jahr 2010 [42] Albumin zum Volumenersatz bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock als Expertenempfehlung. Auch die S3-Leitlinie zur intravasalen Volumentherapie empfiehlt den Einsatz von Gelatine und HA, wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend therapiert werden kann, gleichwohl mit sehr niedrigem Empfehlungsgrad [24]. Die *Guideline der Surviving Sepsis Campaign 2017* bewertet die Gabe von HA bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock und fortgesetztem Infusionsbedarf zur Erhaltung eines ausreichenden Mitteldrucks mit einer sehr schwachen Empfehlung der Stärke 2 C [43]. Aktuelle Metaanalysen kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Delaney et al. zeigen einen Vorteil für die hämodynamische Stabilisierung septischer Patienten mit Albumin (OR 0.82; Konfidenzintervall 0,67 bis 1,0; p = 0,047) [26]. Zwei prospektiv randomisierte Studien zeigten für die mit HA behandelten Patienten keinen Vorteil in Hinsicht auf eine reduzierte Sterblichkeit gegenüber kristalloiden Lösungen [44, 45]. Zu einer ähnlichen Einschätzung kommen Patel und Koautoren in einer Metaanalyse zum Einsatz von HA bei erwachsenen Patienten mit Sepsis [46]. Obgleich die Sicherheit gemäß der Analyse gegeben ist, konnte ein Beleg für die Wirksamkeit in der zusammenfassenden Analyse der 16 eingeschlossenen Studien an über 4.000 Patienten in Hinblick auf einen Überlebensvorteil nicht geführt werden.

Humanalbumin kann bei kritisch kranken Patienten erwogen werden, wenn eine akute Hypovolämie allein mit Kristalloiden nicht ausreichend zu therapieren ist.

2 B

Die aktuelle S2K-Leitlinie „Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode“ hält fest, dass eine therapeutische Überlegenheit von kristalloider oder kolloidaler Lösung nicht eindeutig belegt werden konnte [47]. Sie weisen darauf hin, dass auf die Verwendung von unbalancierten Kristalloiden wie NaCl 0,9% oder normale Ringerlösung über den ersten Volumenbolus hinaus im septischen Schock verzichtet werden sollte. Als balancierte Kristalloide eignen sich Lösungen mit physiologischem Chloridgehalt (110 mmol/l) und weiteren Anionen in Form von z. B. Azetat oder Malat. HA wird in jener Leitlinie gleichwohl überhaupt nicht adressiert.

5.5.1.4 Volumenersatz beim Verbrennungs-Patienten

Systematische Review-Arbeiten aus der Cochrane Datenbank und randomisierte klinische Studien belegen keinen Effekt der Gabe von Albumin oder anderer kolloidaler Lösungen zum Volumenausgleich auf die Mortalität bei der Akutbehandlung von Schwerbrandverletzten im Vergleich zur Infusion von kristalloiden Lösungen [19, 20, 22, 34, 48]. Die aktuellen Leitlinien der *European Burn Association* sprechen sich für einen Verzicht auf die Therapie mit Kolloiden innerhalb der ersten Stunden der Behandlung aus [49].

Humanalbumin soll bei Verbrennungs-Patienten in den ersten 24 Stunden zur hämodynamischen Stabilisierung nur gegeben werden, wenn therapeutische Alternativen ausgeschöpft wurden.
--

1 A

Die Bedeutung der Albumingabe bei der Langzeitbehandlung von Brandverletzten zur Substitution bei Hypalbuminämie lässt sich auf Basis der publizierten Daten nicht eindeutig bewerten [22, 48]. Zwei aktuelle Metaanalysen kommen hinsichtlich der Mortalität zu unterschiedlichen Einschätzungen [50, 51]. Eine prophylaktische Gabe zur Aufrechterhaltung des physiologischen Serumalbuminspiegels zeigte keinen Einfluss auf Mortalität und Morbidität [52–54].

Die S2K-Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ empfehlen bei hämodynamischer Instabilität unter angemessener Therapie mit kristalloiden Lösungen oder bei übermäßigem Flüssigkeitsbedarf die Gabe von Albumin zu erwägen, um im Verlauf der Verbrennungsbehandlung eine Flüssigkeitsüberladung zu vermeiden [55].

In der weiteren Behandlung von Verbrennungs-Patienten, insbesondere bei hämodynamischer Instabilität unter angemessener Kristalloidtherapie oder übermäßigem Flüssigkeitsbedarf, sollte die Gabe von Humanalbumin erwogen werden.

1 C

5.5.1.5 Volumenersatz beim Trauma-Patienten

Zur hämodynamischen Stabilisierung von Trauma-Patienten sind neben der S3-Leitlinie zur Polytrauma/Schwererletztenbehandlung [56] die folgenden Arbeiten einbezogen worden: [17, 36, 57, 58] und [59]. Zusätzlich wurden Daten einer Subgruppenanalyse der Trauma-Patienten der SAFE-Studie zur Beurteilung herangezogen [57].

Die Metaanalyse der *Cochrane Collaboration* von 2011 [34] zeigen keinen Überlebensvorteil der Albumin-behandelten Trauma-Patienten (konsistente Ergebnislage von drei prospektiv-randomisierten Traumastudien und einer quasi-randomisierten Studie).

Dies wird unterstützt durch die tendenziell höhere Sterblichkeit der in die SAFE-Studie eingeschlossenen Trauma-Patienten (13,6% vs. 10,0%, $p = 0.06$), die mit Albumin zur hämodynamischen Stabilisierung behandelt wurden. In dieser Studie wurde das in Deutschland nicht übliche hyponotische HA (4%) eingesetzt. Auch die systematischen Reviews [36, 57, 58] und [59] weisen konsistent keinen Überlebensvorteil für Albumin-behandelte Patienten nach, wobei in den systematischen Reviews bzw. Metaanalysen von Groeneveld [30], Heier [60], Vincent [22] und Wilkes [61] in der Gruppenallokation nicht strikt zwischen Trauma- und chirurgischen Patienten unterschieden wurde, so dass ein letztendlicher Bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Unter Berücksichtigung dieser Daten und aufgrund logistischer Gründe (Glasflaschen, Dokumentation, Temperaturanforderungen) empfiehlt auch die aktuelle S3-Leitlinie zur Polytrauma bzw. Schwerverletzten-Behandlung auf den Einsatz von HA zur präklinischen Volumentherapie zu verzichten [56].

Humanalbumin soll nicht zur präklinischen Volumentherapie beim Trauma-Patienten eingesetzt werden.

1 B

5.5.1.6 Volumenersatz bei Schwangeren

Für alle Volumenersatzmittel, einschließlich HA, liegen nur begrenzt Erfahrungen bei Schwangeren vor. Die schwere Hypovolämie während einer Schwangerschaft, z. B. im Rahmen eines operativen Eingriffs, stellt grundsätzlich eine mögliche Indikation für Albumin dar. Für die Korrektur einer Hypovolämie während der Entbindung, z. B. während einer Sectio caesarea, und zur Prävention einer Hypotension im Zusammenhang mit der Durchführung einer Regionalanästhesie ist die Datenlage zu Albumin spärlich [62, 63]. Demgegenüber ist der Einsatz synthetischer kolloidaler Volumenersatzmittel oder kristalloider Lösungen in der Literatur besser belegt [62, 64, 65]. Bei Kontraindikationen für synthetische Kolloide oder Überschreitung der Dosisobergrenzen für Kolloide kann Albumin erwogen werden.

5.5.1.7 Volumenersatz in der Herzchirurgie

Zum Ausgleich einer Hypovolämie und hämodynamischen Stabilisierung in der Herzchirurgie sowie zur Vorfüllung (*Priming*) der Herz-Lungen-Maschine werden die S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten [66] und die folgenden Einzelstudien einbezogen: [13, 67] und [68]. Diese untersuchten den Effekt eines Albumin- vs. Non-Albumin-basierten *Primings* der Herz-Lungen-Maschine auf das Outcome herzchirurgischer Patienten, wie Abnahme der Thrombozytenzahl, Gewichtszunahme oder Blutverlust. Die Mortalität wurde nur in der Analyse von Himpe [69] untersucht.

Die S3-Leitlinie zur Versorgung kardiochirurgischer Patienten gibt aufgrund unzureichender Evidenzlage keine Empfehlung zur Art des Volumenersatzes (Kristalloide vs. Kolloide) [66]. Für das Priming der Herz-Lungen-Maschine ist ein signifikanter Vorteil für HA 4 bis 5% gegenüber Kristalloiden und auch gegenüber synthetischen Kolloiden gezeigt worden (geringerer Thrombozytenabfall und Blutverlust, in einer Studie niedrigere Mortalität). Aufgrund des Alters der zitierten Studien waren dies in der Regel höhermolekulare HES-Präparationen, die mit HA verglichen wurden [69–71]. Auch in einer neueren Metaanalyse, bei der auch niedermolekulare HES-Präparationen berücksichtigt wurden, fanden sich bei Anwendung der synthetischen Kolloide ein erhöhter Blutverlust sowie eine höhere Reoperations- und Transfusionsrate [72].

Der Ausgleich einer Hypovolämie und eine hämodynamische Stabilisierung in der Herzchirurgie sowie das Vorfüllen (*Priming*) der Herz-Lungen-Maschine kann mit 5%iger Humanalbuminlösung vorgenommen werden.

2 B

5.5.1.8 Volumenersatz bei blutungsgefährdeten Patienten bzw. Patienten mit manifester Blutung aufgrund von Gerinnungsstörungen

Bei Patienten mit alterierter Gerinnung, z. B. Polytrauma, septische Patienten, oder bei Patienten, bei denen mit Gerinnungsstörungen zu rechnen ist, z. B. herzchirurgische Patienten

mit extrakorporaler Zirkulation, ist der Einsatz von Albumin möglich, da es unter HA nicht zu substanzspezifischen Veränderungen der Gerinnung kommt. Jedoch kann auch die Gabe großer Mengen Albumin zu einer Verdünnungskoagulopathie führen [73].

5.5.1.9 Volumenersatz bei leberchirurgischen Eingriffen (z. B. Lebertransplantation)

Patienten, die sich einem leberchirurgischen Eingriff, inkl. Transplantation, unterziehen, haben häufig eine Leberverschädigung, die eine Störung der Blutgerinnung einschließen kann. Während der anhepatischen und Post-Reperfusionphase der Lebertransplantation treten zusätzliche Gerinnungsstörungen auf. Als Hauptursache hierfür gilt ein rasch steigender Plasmaspiegel des Tissue-Type-Plasminogen-Aktivators, der einerseits durch eine fehlende hepatische Clearance, andererseits durch eine Freisetzung aus dem ischämisch geschädigten Endothel der Spenderleber hervorgerufen wird [74–76]. Die Störung der Gerinnung kann durch eine intraoperative Hypothermie, Hypokalzämie und Thrombozytopenie verstärkt werden [77]. Dieses Patientenkollektiv ist also bei einer weiteren Beeinträchtigung der Hämostase besonders gefährdet.

Es fehlen große prospektive Studien, die verschiedene Strategien zum Volumenersatz in der Leberchirurgie vergleichen. Ebenso existieren keine eindeutigen Daten aus kontrollierten, randomisierten Untersuchungen, welche die Bedeutung der Albuminsubstitution bei großen leberchirurgischen Eingriffen, z. B. bei großen Lebertumoren, untersucht haben. Die derzeitige Datenlage erlaubt deshalb keine weitergehende Bewertung des Einsatzes von HA zum Volumenersatz bei leberchirurgischen Eingriffen.

5.5.1.10 Volumenersatz bei Neugeborenen und älteren Kindern

Bei limitierter Studienlage sind die Wirkungen von HA gegenüber synthetischen kolloidalen Lösungen zum perioperativen Volumenersatz bei Säuglingen und älteren Kindern vergleichbar [78, 79].

Bei Neugeborenen mit Hypotension sind die Effekte von HA gegenüber synthetischen kolloidalen oder kristalloiden Lösungen widersprüchlich [80–82]. Bei dehydrierten Neugeborenen mit Enteritis zeigt die Gabe von HA keinen Vorteil gegenüber 0,9%iger Kochsalzlösung [83].

Bei Säuglingen und älteren Kindern mit schwerwiegenden Infektionen bzw. septischem Schock ist der Vorteil von HA-Gaben nicht belegt [84, 85].

Ebenso kontrovers bleibt der Einsatz von HA bei Frühgeborenen mit Hypalbuminämie [86] und beim Neugeborenenikterus [17]. Weitere Studien sind für die verschiedenen Altersstufen erforderlich, um die Datenlage bezüglich Therapieerfolg und Nebenwirkungen zu verbessern [86].

In Analogie zur Volumentherapie bei Erwachsenen, sieht die S2k-Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter im Verlauf der Verbrennungsbehandlung eine Indikation für die zusätzliche Applikation von HA [87] vor. Demzufolge kann nach 24 Stunden bei stabiler Hämodynamik auch mit kolloidalen Lösungen (HA) substituiert werden. Bei exzessivem und deutlich vom Parkland-Schema nach oben abweichendem Bedarf an Vollelektrolytlösung kann dies auch früher erwogen werden. Neuere Studien zeigen diesbezüglich Vorteile der frühzeitigen Albumintherapie in der Schockphase [55].

5.5.1.11 Volumenersatz bei therapeutischer Plasmapherese

Der Volumenersatz mit Albumin bei therapeutischem Plasmaaustausch ist eine Indikation für die Gabe von HA. Jedoch liegen keine großen vergleichenden Untersuchungen mit anderen Volumenersatzmitteln vor, die einen Vorteil belegen [88–90].

Der Einsatz von Humanalbumin könnte zum Ausgleich des Volumenentzugs bei Plasmaaustausch erfolgen.

2 C

5.5.2 Therapie der Hypalbuminämie

Albumin ist das Protein mit der höchsten Konzentration im Plasma und hauptverantwortlich für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks (KOD). Als eine mögliche Indikation zur Gabe von Albuminlösungen wurde daher die Normalisierung bzw. Anhebung des KOD gesehen.

5.5.2.1 Pathophysiologie

Der Ausgleich einer Hypalbuminämie gilt als wesentliche Indikation insbesondere zur Gabe von hochkonzentrierten Albuminpräparationen. Die Albuminkonzentration des menschlichen Plasmas liegt bei 33 bis 52 g/l und entspricht etwa 60% der gesamten Plasmaproteine (60 bis 80 g/l). Ca. 30% bis 40% des austauschbaren Albuminpools ist im Plasmakompartiment lokalisiert (ca. 120 g bei ca. 3 l Plasmavolumen) [91]. Die interstitielle Konzentration ist wesentlich geringer (ca. 14 g/l; 160 g bei 10 bis 12 l interstitiellem Volumen). Die Leber produziert normalerweise ca. 0,2 g/kg KG/d Albumin, dies entspricht etwa 15 g pro Tag bei einer 70 kg schweren Person. Der primäre Faktor zur Kontrolle der Produktion von Albumin scheint der KOD im Bereich des extravaskulären Raumes der Leber zu sein. Bei Sepsis, Infektion, Trauma bzw. Stress nimmt der Albuminspiegel ab (ca. 10 bis 15 g/l innerhalb von 3 bis 7 Tagen). Die Albuminsynthese fällt auch unter diesen Bedingungen ab. Aber bei einer Halbwertszeit von ca. 20 Tagen kann dies nicht den raschen Abfall der Serumalbuminkonzentration erklären. Redistribution und/oder Katabolismus scheinen die wesentlichste Ursache für die Abnahme der Albuminkonzentration zu sein. Insbesondere bei septischen Patienten spielt die Zunahme der endothelialen Permeabilität (Kapillarleck) eine entscheidende Rolle für die Ausbildung einer Hypalbuminämie [92].

Nach Infusion von HA findet eine komplette Verteilung innerhalb des extravaskulären Kompartiments innerhalb von 7 bis 10 Tagen statt. Ca. 10% des infundierten Albumins verlässt den Intravasalraum innerhalb von 2 Stunden [13], 75% des infundierten Albumins verteilt sich in den extravaskulären Raum innerhalb von 2 Tagen [91]. Diese Verteilung findet unter besonderen Krankheitsbildern, z. B. bei der Sepsis, wesentlich rascher statt. Hierbei kann die kapilläre Permeabilität von Albumin auf das 13-fache des Normalen ansteigen [93].

5.5.2.2 Therapie der Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten

Eine Hypalbuminämie stellt einen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität dar [39, 94]. Ob der Ausgleich einer Hypalbuminämie Vorteile bezüglich Morbidität oder Letalität im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen zeigt, ist jedoch nicht gut untersucht bzw. gesichert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt kann die Frage nach einem positiven Effekt auf das Outcome, insbesondere für Säuglinge, aufgrund einer unzureichenden Datenlage nicht beantwortet werden [86].

Die Datenlage für den Ausgleich einer Hypalbuminämie bei erwachsenen Intensiv-Patienten ist umfangreicher, gleichwohl ist eine Aussage aufgrund kleiner Gruppengrößen in den in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien mit Unsicherheiten behaftet [61]. Alle vier eingeschlossenen Studien mit Gruppengrößen zwischen 15 und 116 Patienten (184 Patienten erhielten Albumin, 173 Patienten befanden sich in der Kontrollgruppe) konnten keinen Überlebensvorteil für die mit Albumin behandelten

Patienten zeigen. Das zusammengefasste relative Risiko für ein Versterben im Beobachtungszeitraum lag mit 1,59 (95% CI: 0,91 bis 2,78) zu Ungunsten von Albumin.

Eine andere Metaanalyse randomisierter, klinischer Studien mit Fokus auf Morbiditätseindpunkte kommt in Hinblick auf den Einsatz von HA bei Kindern und Erwachsenen zu einer hiervon abweichenden Einschätzung. Mit einer OR von 0.81 (95% CI: 0,41 bis 1,60) traten Komplikationen (kombinierter Endpunkt: eine oder mehrere Komplikationen bei einem Patienten) tendenziell seltener nach Applikation von HA auf [39]. Diese Tendenz, im Hinblick auf eine geringere Komplikationsrate auch bei Fokussierung auf randomisierte Studien an erwachsenen Patienten, bei denen Albumin im Kontext einer parenteralen Ernährung bzw. bei erniedrigtem Serumalbumin eingesetzt wurde, in einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit der gleichen Autorengruppe [22], könnte als schwacher Hinweis für eine im Einzelfall, und basierend auf einer zugrundeliegenden Pathologie, günstige Wirkung gewertet werden. Dieses Ergebnis muss aber angesichts der erheblichen Heterogenität der Daten bei insgesamt kleinen Gruppengrößen (15 bis 116 Patienten je Gruppe) und einer geringen Gesamtpatientenzahl für die jeweils analysierte Kohorte (199 Patienten erhielten Albumin, 188 Patienten befanden sich in den Kontrollgruppen), sowie eines quasi retrospektiven Ansatzes (Klassifikation der aufgetretenen Komplikationen) bei einer OR von 0.92 (95% CI: 0,77 bis 1,08) mit äußerster Vorsicht interpretiert werden und lässt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls die Schlussfolgerung einer generellen Empfehlung zum Einsatz von HA zur Vermeidung von Komplikationen zu.

Zudem ist unklar, welcher Albuminspiegel noch als tolerabel bezeichnet werden kann und ob es einen „kritischen“ Grenzwert einer Hypalbuminämie gibt, ab dem die Gabe von HA vorteilhaft ist.

Humanalbumin soll nicht zum alleinigen Ausgleich einer Hypalbuminämie bei Intensiv-Patienten ohne anderweitige Indikation eingesetzt werden.
--

1 B

5.5.2.3 Therapie der Hypalbuminämie bei Unterernährung, Malnutrition bzw. Enteropathien/Malabsorptions-Syndrom

Im klinischen Einsatz zeigt sich kein Vorteil für die Gabe von Albumin bei Unterernährung, Malnutrition bzw. Enteropathien/Malabsorptions-Syndrom. Aufgrund der Aminosäuren-Zusammensetzung mit niedrigen Anteilen einiger essentieller Aminosäuren (Tryptophan, Methionin, Isoleucin) sowie seiner langen biologischen Halbwertszeit von ca. 19 bis 21 Tagen ist Albumin grundsätzlich zur parenteralen Ernährung ungeeignet [95–97].

5.5.2.4 Therapie der Hypalbuminämie bei Leberzirrhose

Die Hypalbuminämie per se als Einzelparameter stellt bei bekannter Leberzirrhose und Aszites keine Indikation zur Substitution dar.

Im Folgenden werden drei klinische Situationen beschrieben, bei denen eine Volumenersatztherapie mit HA oder eine Albuminsubstitution indiziert sein kann:

- Spontan bakterielle Peritonitis
- Hepato-renales Syndrom
- Post-Parazentese.

5.5.2.4.1 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP)

Eine spontan bakterielle Peritonitis (SBP) kann auch ohne Sepsis zu einer Beeinträchtigung der Zirkulation führen und in einem hepato-renalen Syndrom (HRS) Typ 1 mit hoher Letalität münden. Eine randomisierte, kontrollierte Studie konnte zeigen, dass Patienten mit SBP und einem gleichzeitig erhöhten Serum-Bilirubin und -Kreatinin seltener ein HRS Typ 1 entwickelten (10% vs. 30%), wenn sie zu ihrer Antibiotikatherapie zusätzlich HA erhielten. Die Dosis war 1,5 g/kg KG am Tag der Diagnosestellung und 1 g/kg KG am Tag 3 nach Diagnosestellung. Insbesondere Patienten mit einem Serum-Bilirubin > 4 mg/dl und einem Kreatinin > 1 mg/dl profitierten von der Infusion von HA [98]. Albumin scheint im Gegensatz zu HES die Zirkulation zu verbessern [99]. Eine Metaanalyse ergab, dass die Mortalität und die Häufigkeit des Nierenversagens durch Albumingabe signifikant gesenkt werden konnte. Unklar ist, ob dieser Effekt auch bei Patienten mit einem Serum-Bilirubin < 4 mg/dl und bei normwertigem Kreatinin nachzuweisen ist [100, 101].

Bei Patienten mit Leberzirrhose und spontan bakterieller Peritonitis soll eine Therapie mit Humanalbumin (1,5 g/kg KG am Tag 1 und 1 g/kg KG am Tag 3) erfolgen.
--

1 B

5.5.2.4.2 Hepato-renales Syndrom (HRS)

Das hepato-renale Syndrom (HRS) ist definiert als Nierenversagen bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung ohne Nachweis einer renalen Ursache [102]. Das HRS wird in einen rasch progressiven Typ 1 und einen Typ 2 mit moderater Niereninsuffizienz unterteilt. Das HRS Typ 2 kann in einen HRS Typ 1 übergehen.

Verschiedene randomisierte, kontrollierte und zum Teil verblindete Studien haben Albumin alleine und in Kombination mit Terlipressin untersucht. Die meisten Patienten hatten ein HRS Typ 1. In allen Studien kam es im Studienarm „Terlipressin + Albumin“ zu einer signifikanten Besserung der Nierenfunktion und des kurzfristigen Überlebens. Die alleinige Albumininfusion führte dagegen nur in wenigen Fällen zu einer Verbesserung der Nierenfunktion [68, 103–105]. Die Daten dieser Studien wurden in zwei Metaanalysen aufgearbeitet und die Ergebnisse bestätigt [67, 106].

Hinsichtlich der Dosierung empfehlen die S3-Leitlinien für Albumin eine Dosierung von 1 g/kg KG (max. 100 g) am Tag 1, gefolgt von 20 bis 40 g/Tag und für Terlipressin 2 bis 4 mg/Tag bis max. 8 bis 12 mg/Tag. Die europäischen Leitlinien geben keine Dosierungsempfehlung für Albumin und für Terlipressin 1 mg als Bolus alle 4 bis 6 Stunden bis max. 2 mg alle 4 Stunden. Die Therapie sollte mindestens 3 Tage durchgeführt werden, bei Patienten ohne Serum-Kreatininabfall bis zu 14 Tage [100, 107].

Für die Therapie des HRS Typ 2 liegen weniger Daten vor. Die Kombination von Terlipressin und Albumin ist bei 60 bis 70% der HRS Typ 2-Patienten wirksam. Der klinische Nutzen ist jedoch nicht eindeutig belegt.

Für andere Vasokonstriktoren, die in der Therapie des HRS untersucht oder mit Terlipressin verglichen wurden, liegen keine ausreichenden Daten vor. Zwei randomisierte, nicht verblindete Studien mit kleinen Patientenzahlen (N=22/40) deuten darauf hin, dass Noradrenalin eine gleichwertige therapeutische Effektivität in der Behandlung des HRS haben könnte [108, 109]. Es fehlen aber große randomisierte, kontrollierte Studien.

Die S2k-Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ empfiehlt die intravenöse Albumingabe zum Ausschluss eines Volumenmangels bzw. zur Sicherung der Diagnose eines hepato-

renalen Syndroms in einer Dosierung von 1 g pro kg KG, bis maximal 100 g/Tag über zwei Tage [107].

Bei Patienten mit Leberzirrhose und hepato-renalem Syndrom Typ 1 soll der Einsatz von Humanalbumin in Kombination mit der Gabe von Terlipressin erfolgen.

1 B

5.5.2.4.3 Post-Parazentese

Eine großvolumige Parazentese bei Leberzirrhose kann zu zirkulatorischen Veränderungen führen. Diese in der Literatur als *Post-Paracentesis Circulatory Dysfunction* bezeichnete Störung führt häufig zu einer raschen Nachbildung von Aszites [110]. Daneben kommt es zu einer Wasserretention mit Dilutionshyponatriämie und die Erkrankung kann in einem hepato-renalen Syndrom münden [58]. Außerdem kann es zu einem weiteren Anstieg des Pfortaderdruckes durch eine vasokonstriktorische Stimulation kommen [111]. Diese pathologischen Veränderungen erhöhen die Letalität der Patienten mit Leberzirrhose [112].

In kontrollierten Studien führte die Gabe von Albumin bei einer großvolumigen Parazentese (> 5 l) zu einer größeren hämodynamischen Stabilität [58, 112–114]. **Einige randomisierte, kontrollierte Studien vergleichen Albumin mit synthetischen Kolloiden.** Hinsichtlich der Prävention der zirkulatorischen Dysfunktion nach Parazentese war Albumin überlegen. Ein Überlebensvorteil konnte nicht gezeigt werden [59, 112, 115].

Eine Metaanalyse unter Einschluss von 17 randomisierten Studien (n=1.225 Patienten), die Albumin mit synthetischen Kolloiden verglichen haben, konnte zeigen, dass die Gabe von HA das Mortalitätsrisiko nach großvolumiger Parazentese signifikant senkt [116].

Große randomisierte, kontrollierte Studien, die den Effekt von Albumin, kristalloiden Lösungen oder synthetischen Volumenersatzmittel bei einer Parazentese unter 5 Litern untersucht haben, liegen nicht vor. Es gibt lediglich Daten von Patienten-Subgruppen aus anderen Studien. Die Patientenzahlen sind aber sehr klein und das Studiendesign war nicht auf diese Untergruppen ausgelegt [59, 112].

Aufgrund der vorhandenen Studiendaten kann keine eindeutige Empfehlung gegeben werden. **Die Leitlinien der European Association for the Study of the Liver empfehlen die Gabe von Albumin statt synthetischer Kolloide, sofern ein Volumenersatz mit kolloidalen Lösungen indiziert ist [100].**

Daten aus einer großen italienischen multi-zentrischen randomisierten Studie lassen vermuten, dass die Langzeitanwendung von Albumin bei Patienten mit Aszites das Überleben verbessert. Bei 431 Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose zeigte sich eine signifikant reduzierte Mortalität bei den Patienten, die 18 Monate mit Albumin und Standardtherapie gegenüber denjenigen, die mit alleiniger Standardtherapie behandelt wurden [117]. Eine frühere Studie mit allerdings nur 13 Patienten konnte keinen Vorteil erkennen [118]. Eine Meta-Analyse zeigte eine geringere Morbidität und Mortalität bei Patienten bei wiederholter großvolumiger Parazentese unter einer Albuminsubstitution gegenüber alternativen Behandlungen [116]. Die derzeit aktuellste Zusammenfassung im Zuge einer Cochrane-Analyse zeigte keinen Vor- oder Nachteil der Gabe oder Nichtgabe von synthetischen Volumenersatzmitteln („experimental plasma expanders“) im Vergleich zu Albumin im Hinblick auf primäre oder sekundäre Endpunkte. Das relative Risiko für Mortalität betrug 1,03 (95% Konfidenzintervall: 0,82 bis 1,30) mit einem sehr niedrigen „certainty of evidence“ gemäß GRADE an insgesamt 1.014 eingeschlossenen Patienten in 14 klinischen Studien [119].

Die S2k-Leitlinie „Komplikationen der Leberzirrhose“ sieht in der Gabe von Albumin nach Parazentese die beste Vorbeugung einer zirkulatorischen Dysfunktion nach großvolumiger (> 5 l) Parazentese [107]. Ist das punktierte Aszitesvolumen kleiner als 5 Liter, wird jedoch keine Gabe von HA empfohlen. Die Leitlinien der *European Association for the Study of the Liver* empfehlen ebenfalls die Gabe von Albumin als Plasmaersatz bei großvolumiger Parazentese [120].

Nach Parazentese einer Aszitesmenge von ≥ 5 Litern soll eine Volumensubstitution mit Humanalbumin (6 bis 8 g pro Liter Aszites) erfolgen.

1 B

Die regelmäßige Albumingabe bei Erstmanifestation eines Aszites bei Leberzirrhose ist nicht indiziert [107].

5.5.2.5 Therapie der Hypalbuminämie beim nephrotischen Syndrom

Beim nephrotischen Syndrom kommt es zu einem Verlust von Albumin über die Nieren. Ein Ausgleich der dadurch bedingten Hypalbuminämie ist nicht sinnvoll, da das zugeführte Albumin weitestgehend wieder ausgeschieden wird.

Die S2e-Leitlinie „Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter“ sieht eine Indikation für die Applikation von Albumin nur in seltenen Ausnahmefällen und dann in einer Dosierung von 0,5 bis 1g/kg KG als Albumin 20% über 1 bis 2 Stunden vor [121].

Humanalbumin soll bei Vorliegen eines nephrotischen Syndroms nicht routinemäßig zum Ausgleich der Hypalbuminämie gegeben werden.

1 C+

5.5.2.6 Therapie der Hypalbuminämie bei Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen ist eine Hypalbuminämie durch verminderte Synthese, erhöhten Katabolismus, vermehrten Verlust oder Verteilungsstörung zwischen intra- und extravaskulärem Raum häufig. Die kritische Grenze der Serumkonzentration ist nicht gut definiert. Da randomisierte Doppelblindstudien fehlen, sind die Effektivität und Sicherheit der HA-Substitution bei Frühgeborenen unklar [86].

5.5.3 Sonstige Anwendungsgebiete für Albumin

Neben einer Zunahme des kolloidosmotischen Druckes (KOD) und der damit verbundenen volumenstabilisierenden Wirkung werden Albumin noch zahlreiche andere Fähigkeiten zugesprochen, die über den Volumenersatz hinausgehen [65, 122].

5.5.3.1 Albumin beim ovariellen Hyperstimulationssyndrom

Eine mögliche weitere Indikation besteht in der Vermeidung und der Therapie des schweren ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS) [123]. Die diesbezügliche Datenlage ist kontrovers. Zwei systematische Übersichtsarbeiten konnten keinen bzw. lediglich einen marginalen Effekt auf die Rate des OHSS nachweisen [124, 125]. Ferner werden negative Begleitwirkungen, z. B. auf die Schwangerschaftsrate, diskutiert [124]. Während die Applikation von HA in der Lage war, das Risiko für das Auftreten eines moderaten oder schweren OHSS zu verringern (OR: 0,67; 95%, CI 0,47 bis 0,95), führte diese Intervention zu einer erniedrigten Schwangerschaftsrate (OR: 0,72; 95%, CI: 0,55 bis 0,94) [123].

Die Gabe von Humanalbumin als kolloidales Volumenersatzmittel zur Prävention und Therapie eines schweren ovariellen Hyperstimulations-syndroms kann erfolgen, wenn andere Interventionen kontraindiziert bzw. ausgeschöpft sind.

2 B

5.5.3.2 Albumin zur Verbesserung der Transportkapazität von Medikamenten

Albumin dient als Transportprotein für viele Substanzen, z. B. von Bilirubin und Medikamenten. Fraglich ist, ob durch eine Hypalbuminämie auch der „freie“ ungebundene und damit biologisch aktive Anteil von Pharmaka zunehmen kann, z. B. bei den Kumarinderivaten. Da eine Zunahme des freien Anteils einer Substanz zumeist auch von einem beschleunigten Metabolismus bzw. einer vermehrten Elimination dieser Substanzen gefolgt ist, ist eine kritische Zunahme der freien Plasmakonzentration bei erniedrigter Albuminkonzentration nicht zu erwarten. Akute toxische Effekte durch eine Hypalbuminämie sind nicht zu befürchten, da es rasch zu einer Verteilung der ungebundenen Pharmakafraktion aus dem Intravasalraum in den interstitiellen Raum kommt, so dass sich ein (niedrigeres) Gleichgewicht einstellt. Ob die Gabe von Albumin bei Patienten mit einer Hypalbuminämie im Hinblick auf die nicht-onkotischen Eigenschaften von klinischem Nutzen ist, kann derzeit nicht beurteilt werden.

5.5.3.3 Albumin als Radikalfänger bzw. zur Bindung toxischer Substanzen

Albumin scheint physiologisch als Radikalfänger („scavenger“) zu fungieren und kann toxische Substanzen, z. B. freie Fettsäuren, aufnehmen. Daher scheint Albumin insbesondere beim septischen Patienten indiziert, da toxische Sauerstoffradikale bei der Pathogenese bzw. Aufrechterhaltung der Sepsis eine Rolle spielen [126]. Auch bei ausgedehnten Verbrennungen kann Albumin vermeintlich Toxine binden. Deshalb könnten Albuminlösungen bei diesen Patienten vorteilhaft sein. Gesicherte Erkenntnisse zum Vorteil einer Therapie mit HA bezüglich Morbidität bzw. Mortalität beim Menschen liegen jedoch bisher nicht vor. Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Sepsis empfiehlt diesbezüglich nicht den Einsatz von HA [42].

Die Gabe von HA kann bei schwerem Ikterus neonatorum zusammen mit der Phototherapie und Austauschtransfusion zum Abfall des unkonjugierten Serumbilirubins beitragen [17].

5.5.3.4 Albumin zur Blutverdünnung bei Neugeborenen mit Polyzythämie

Bei der Polyzythämie des Neugeborenen gibt es keinen Unterschied zwischen HA-Lösung und kristalloiden Lösungen hinsichtlich des Verdünnungseffektes im Rahmen einer Hämodilution.

5.6 Unerwünschte Wirkungen

HA wird in aller Regel gut vertragen. Substanzspezifische, klinisch relevante Veränderungen der Gerinnungsfunktion bzw. Änderungen der Organfunktion, z. B. der Nierenfunktion, sind unter Albumin nicht beschrieben. Auch eine Speicherung von Albumin ist nicht gegeben. Obwohl HA aus Plasma einer Vielzahl von Spendern gewonnen wird, gilt Albumin per se als nicht immunogen. Gleichwohl können nach HA-Gabe in seltenen Fällen leichte Reaktionen wie Flush, Urtikaria, Temperaturerhöhung und Übelkeit auftreten. Solche Reaktionen klingen im Allgemeinen nach Verlangsamung oder Absetzen der Infusion rasch ab. In Einzelfällen kann es zum anaphylaktischen Schock kommen. In diesem Fall ist die Infusion sofort abbrechen und eine geeignete Schocktherapie einzuleiten.

Eine Untersuchung zur Sicherheit von HA zeigte, dass bei weltweit über 112 Millionen applizierter Einheiten von HA – von 1998 bis 2000 wurden ca. 10^7 Einheiten von jeweils 40 g

Albumin verabreicht – die unmittelbar Albumin assoziierten Nebenwirkungen äußerst gering waren [127]. Die im Rahmen der Pharmakovigilanz gemeldeten Nebenwirkungsraten lagen bei etwa 1,5 bis 1,7 auf 100.000 distribuerter Einheiten [128].

In einer Untersuchung an ca. 7.000 intensivpflichtigen Patienten wurde die Gabe von HA 4% mit der Gabe von Kristalloiden verglichen (SAFE Studie [57]). Es zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in der HA-Gruppe im Vergleich zur Kristalloid-Gruppe.

Hyperonkotische Albuminlösungen ebenso wie synthetische Kolloidlösungen können bei Patienten im Schock Nierenschäden verursachen [129]. Daher ist auf eine ausreichende Hydratation zu achten.

5.7 Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen

Die einzige substanzspezifische Kontraindikation für Albumin ist eine bekannte Allergie gegen humanes Albumin.

Da die Gabe von HA, z. B. zum Ausgleich einer Hypovolämie, grundsätzlich auch eine Volumenbelastung bedeutet, stellt die Hypervolämie eine Kontraindikation dar. Besondere Vorsicht ist deshalb bei Patienten mit stark eingeschränkter kardialer Funktion geboten. Wie für alle Volumenersatzmittel gelten daher auch für HA generell folgende Kontraindikationen:

- ◆ dekompensierte Herzinsuffizienz,
- ◆ Lungenödem,
- ◆ Verdünnungskoagulopathie.

5.8 Dokumentation

Für HA (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) (als Blutprodukt i. S. v. § 2 Nr. 3 TFG) besteht eine Dokumentationspflicht gemäß § 14 TFG. Einzelheiten zur Dokumentation siehe Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer [130].

5.9 Literatur

1. Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL, Armstrong SH: Chemical, clinical and immunologic studies on the products of human plasma fractionation.: I. The characterization on the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 1944; 23(4): 417–32.
2. Jonge E de, Levi M: Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1261–7.
3. Margaron MP, Soni N: Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia* 1998; 53(8): 789–803.
4. Mendez CM, McClain CJ, Marsano LS: Albumin therapy in clinical practice. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(3): 314–20.
5. Bramwell, F W, Hemmings W A, Morris I G: A theoretical model of gamma-globulin catabolism. *Nature* 1964; 203: 1352–4.
6. Kuo TT, Aveson VG: Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics. *MAbs* 2011; 3(5): 422–30.
7. Oganessian V, Damschroder MM, Cook KE, et al.: Structural insights into neonatal Fc receptor-based recycling mechanisms. *J Biol Chem* 2014; 289(11): 7812–24.
8. Andersen JT, Sandlie I: The versatile MHC class I-related FcRn protects IgG and albumin from degradation: implications for development of new diagnostics and therapeutics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24(4): 318–32.

9. Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL: Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007; 122(2): 146–55.
10. Oratz M, Rothschild MA, Schreiber SS: Effect of dextran infusions on protein synthesis by hepatic microsomes. *Am J Physiol* 1970; 218(4): 1108–12.
11. Rossing N: Intra- and extravascular distribution of albumin and immunoglobulin in man. *Lymphology* 1978; 11(4): 138–42.
12. Standl T: Albumin. In: Boldt J, Adams HA (eds.): *Volumenersatztherapie*, 1st ed. Stuttgart: Thieme 2001; 39–61.
13. Parving HH, Rossing N: Simultaneous determination of the transcapillary escape rate of albumin and IgG in normal and long-term juvenile diabetic subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1973; 32(3): 239–44.
14. Parving HH, Ranek L, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin in patients with cirrhosis of the liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(7): 643–8.
15. Ladegaard-Pedersen HJ: Plasma volume and plasma colloid osmotic pressure. *Scand J Clin Lab Invest* 1969; 23(2): 153–8.
16. Hosono S, Ohno T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M: Effects of albumin infusion therapy on total and unbound bilirubin values in term infants with intensive phototherapy. *Pediatr Int* 2001; 43(1): 8–11.
17. Mitra S, Samanta M, Sarkar M, De AK, Chatterjee S: Pre-exchange 5% albumin infusion in low birth weight neonates with intensive phototherapy failure--a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr* 2011; 57(3): 217–21.
18. Shahian M, Moslehi MA: Effect of albumin administration prior to exchange transfusion in term neonates with hyperbilirubinemia--a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2010; 47(3): 241–4.
19. Bunn F, Trivedi D, Ashraf S: Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(3): CD001319.
20. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(6): CD000567.
21. Whatling PJ: Intravenous fluids for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4): CD000991.
22. Vincent J-L, Navickis RJ, Wilkes MM: Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Critical Care Medicine* 2004; 32(10): 2029–38.
23. Jacob M, Chappell D, Conzen P, Wilkes MM, Becker BF, Rehm M: Small-volume resuscitation with hyperoncotic albumin: a systematic review of randomized clinical trials. *Crit Care* 2008; 12(2): R34.
24. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Federführung): S3 Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF Registernummer 001-020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-020l_S3_Intravasale_Volumentherapie_Erwachsenen_2014-09-abgelaufen.pdf (last accessed on 15 August 2019).
25. Cochrane Injuries Group, Department of Epidemiology and Public Health: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998; 317 (7153): 235–40.
26. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2011; 39(2): 386–91.
27. Fan E, Stewart TE: Albumin in critical care: SAFE, but worth its salt? *Crit Care* 2004; 8(5): 297–9.

28. Ferguson ND, Stewart TE, Etchells EE: Human albumin administration in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25(3): 323–5.
29. Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al.: Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ* 2006; 333 (7577): 1044.
30. Groeneveld ABJ, Navickis RJ, Wilkes MM: Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg* 2011; 253(3): 470–83.
31. Liberati A, Moja L, Moschetti I, Gensini GF, Gusinu R: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Intern Emerg Med* 2006; 1(3): 243–5.
32. Pulimood TB, Park GR: Debate: Albumin administration should be avoided in the critically ill. *Crit Care* 2000; 4(3): 151–5.
33. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al.: Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38(3): 368–83.
34. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, Bunn F, Schierhout G: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(11): CD001208.
35. Saw MM, Chandler B, Ho KM: Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40(1): 17–32.
36. Schrier RW: Fluid administration in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(4): 733–9.
37. Subcommittee of the Victorian Drug Usage: Human albumin solutions: consensus statements for use in selected clinical situations. Subcommittee of the Victorian Drug Usage Advisory Committee. *Med J Aust* 1992; 157(5): 340–3.
38. Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, et al.: Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38(7): 1134–42.
39. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237(3): 319–34.
40. Webb AR: The appropriate role of colloids in managing fluid imbalance: a critical review of recent meta-analytic findings. *Crit Care* 2000; 4 Suppl 2: S26–32.
41. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al.: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000567.pub7/full>
(last accessed on 15 August 2019).
42. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, Deutsche Sepsis-Gesellschaft (Federführung): S2k Leitlinie Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. Registernummer 079/001.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S2k_Sepsis_2010-abgelaufen.pdf (last accessed on 15 August 2019).
43. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304–77.
44. Annane D, Siami S, Jaber S, et al.: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310(17): 1809–17.
45. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al.: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(15): 1412–21.

46. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ: Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ* 2014; 349: g4561.
47. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (Federführung): S2k Leitlinie Sepsis bei Kindern jenseits der Neonatalperiode. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0251_S2k_Sepsis_nach_Neonatalperiode_2016-04.pdf (last accessed on 15 August 2019).
48. Haynes GR, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin administration – what is the evidence of clinical benefit? A systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(10): 771–93.
49. European Burns Association: European Practice Guidelines for Burn Care. <https://www.euroburn.org/wp-content/uploads/EBA-Guidelines-Version-4-2017-1.pdf> (last accessed on 15 August 2019).
50. Navickis RJ, Greenhalgh DG, Wilkes MM: Albumin in Burn Shock Resuscitation: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Studies. *J Burn Care Res* 2016; 37(3): e268-78.
51. Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois M-J: Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns* 2017; 43(1): 17–24.
52. Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, Pruitt BA: Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. *Ann Surg* 1983; 197(5): 520–31.
53. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, et al.: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995; 39(1): 67-73; discussion 73-4.
54. Jelenko C, Williams JB, Wheeler ML, et al.: Studies in shock and resuscitation, I: use of a hypertonic, albumin-containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation. *Critical Care Medicine* 1979; 7(4): 157–67.
55. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (Federführung): S2k Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen. AWMF Registernummer 044-001. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/044-001l_S2k_Thermische__Verletzungen_Erwachsene_2018-12.pdf (last accessed on 15 August 2019).
56. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Polytrauma/Schwerverletzen-Behandlung. AWMF Registernummer 012 - 019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/012-019.html> (last accessed on 13 August 2019).
57. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2247–56.
58. Ginès P, Titó L, Arroyo V, et al.: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94(6): 1493–502.
59. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, et al.: Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003; 37(5): 1147–53.
60. Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Søreide E, Sørli D, Håheim LL: Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50(8): 920–31.
61. Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 135(3): 149–64.

62. Cyna AM, Andrew M, Emmett RS, Middleton P, Simmons SW: Techniques for preventing hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD002251.
63. Mathru M, Rao TL, Kartha RK, Shanmugham M, Jacobs HK: Intravenous albumin administration for prevention of spinal hypotension during cesarean section. *Anesth Analg* 1980; 59(9): 655–8.
64. Banerjee A, Stocche RM, Angle P, Halpern SH: Preload or coload for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2010; 57(1): 24–31.
65. Le Li, Zhang Y, Tan Y, Xu S: Colloid or crystalloid solution on maternal and neonatal hemodynamics for cesarean section: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(5): 932–41.
66. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (Federführung): S3 Leitlinie Intensivmedizinische Versorgung herzchirurgischer Patienten - Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf. Registernummer 001-016.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-016l_S3_Intensivmedizinische_Versorgung-Haemodynamisches-Monitoring_2018-06.pdf
(last accessed on 15 August 2019).
67. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, Krag A: Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010; 51(2): 576–84.
68. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK: Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(2): 152–6.
69. Himpe D: Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials. *Acta Anaesthesiol Belg* 2003; 54(3): 207–15.
70. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18(4): 429–37.
71. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ: Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2): 527-33; discussion 534.
72. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM: Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(1): 223–30.
73. Winstedt D, Hanna J, Schött U: Albumin-induced coagulopathy is less severe and more effectively reversed with fibrinogen concentrate than is synthetic colloid-induced coagulopathy. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(2): 161–9.
74. Dzik WH, Arkin CF, Jenkins RL, Stump DC: Fibrinolysis during liver transplantation in humans: role of tissue-type plasminogen activator. *Blood* 1988; 71(4): 1090–5.
75. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, et al.: Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64(9): 888–96.
76. Porte RJ, Bontempo FA, Knot EA, Lewis JH, Kang YG, Starzl TE: Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47(6): 978–84.
77. Groenland TH, Porte RJ, Metselaar HJ: Liver transplantation and risk of bleeding. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12(3): 287–93.
78. Hanart C, Khalife M, Villé A de, Otte F, Hert S de, van der Linden P: Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Critical Care Medicine* 2009; 37(2): 696–701.

79. Standl T, Lochbuehler H, Galli C, Reich A, Dietrich G, Hagemann H: HES 130/0.4 (Voluven) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(6): 437–45.
80. Liet JM, Kuster A, Denizot S, Caillaux-Varin G, Gras-Leguen C, Rozé J-C: Effects of hydroxyethyl starch on cardiac output in hypotensive neonates: a comparison with isotonic saline and 5% albumin. *Acta Paediatr* 2006; 95(5): 555–60.
81. Lynch SK, Mullett MD, Graeber JE, Polak MJ: A comparison of albumin-bolus therapy versus normal saline-bolus therapy for hypotension in neonates. *J Perinatol* 2008; 28(1): 29–33.
82. Oca MJ, Nelson M, Donn SM: Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003; 23(6): 473–6.
83. Han JJ, Yim HE, Lee JH, et al.: Albumin versus normal saline for dehydrated term infants with metabolic acidosis due to acute diarrhea. *J Perinatol* 2009; 29(6): 444–7.
84. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341: c4416.
85. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al.: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364(26): 2483–95.
86. Jardine LA, Jenkins-Manning S, Davies MW: Albumin infusion for low serum albumin in preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3): CD004208.
87. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (Federführung): S2k Leitlinie zur Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung). AWMF Registernummer 006/128. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-128l_S2K_Thermische_Verletzungen_Kinder_2015-04-verlangert.pdf (last accessed on 15 August 2019).
88. Lasky LC, Finnerty EP, Genis L, Polesky HF: Protein and colloid osmotic pressure changes with albumin and/or saline replacement during plasma exchange. *Transfusion* 1984; 24(3): 256–9.
89. Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossettias G: Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. *Blood Transfus* 2009; 7(3): 216–34.
90. McLeod BC: Plasma and plasma derivatives in therapeutic plasmapheresis. *Transfusion* 2012; 52 Suppl 1: 38S-44S.
91. Guthrie RD, Hines C: Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(3): 255–63.
92. Fleck A, Raines G, Hawker F, et al.: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1 (8432): 781–4.
93. Chien S., Sinclair D. G., Dellenback J et al.: Effect of endotoxin on capillary permeability to macromolecules. *Am J Physiol* 1964; 207: 518–22.
94. Gupta D, Lis CG: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9:69: 1–16.
95. D'Angio RG: Is there a role for albumin administration in nutrition support? *Ann Pharmacother* 1994; 28(4): 478–82.
96. Mobarhan S: The role of albumin in nutritional support. *J Am Coll Nutr* 1988; 7(6): 445–52.
97. Yuan X-Y, Zhang C-H, He Y-L, et al.: Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2008; 196(5): 751–5.
98. Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al.: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341(6): 403–9.

99. Fernández J, Monteagudo J, Bargallo X, et al.: A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005; 42(3): 627–34.
100. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(3): 397–417.
101. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(2): 123-30.e1.
102. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al.: Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996; 23(1): 164–76.
103. Martín-Llahí M, Pépin M-N, Guevara M, et al.: Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1352–9.
104. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, et al.: Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53(3): 830–5.
105. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al.: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1360–8.
106. Sagi SV, Mittal S, Kasturi KS, Sood GK: Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25(5): 880–5.
107. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Federführung): S2k Leitlinie Komplikationen der Leberzirrhose. AWMF Registernummer 021-17. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-017l_S2k_Komplikationen-der-Leberzirrhose_2019-04.pdf (last accessed on 15 August 2019).
108. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, et al.: Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007; 47(4): 499–505.
109. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK: An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(7): 1689–97.
110. Solà R, Vila MC, Andreu M, et al.: Total paracentesis with dextran 40 vs diuretics in the treatment of ascites in cirrhosis: a randomized controlled study. *J Hepatol* 1994; 20(2): 282–8.
111. Ruiz-Del-Arbol L, Monescillo A, Jimenéz W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J: Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113(2): 579–86.
112. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, et al.: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111(4): 1002–10.
113. Quintero E, Ginés P, Arroyo V, et al.: Paracentesis versus diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. *Lancet* 1985; 1(8429): 611–2.
114. Titó L, Ginès P, Arroyo V, et al.: Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990; 98(1): 146–51.
115. Moreau R, Valla D-C, Durand-Zaleski I, et al.: Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trail. *Liver Int* 2006; 26(1): 46–54.

116. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55(4): 1172–81.
117. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al.: Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10138): 2417–29.
118. Chalasani N, Gorski JC, Horlander JC, et al.: Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(5): 1010–6.
119. Simonetti RG, Perricone G, Nikolova D, Bjelakovic G, Gluud C: Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD004039.
120. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69(2): 406–60.
121. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (Federführung): S2e Leitlinie Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie. AWMF Registernummer 066-001. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166-001l_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2017-04-verlaengert.pdf (last accessed on 15 August 2019).
122. Dykes P W: A study of the effects of albumin infusions in patients with cirrhosis of the liver. *Q J Med* 1961; 30: 297–327.
123. Youssef MA, Mourad S: Volume expanders for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8): CD001302.
124. Jee BC, Suh CS, Kim YB, et al.: Administration of intravenous albumin around the time of oocyte retrieval reduces pregnancy rate without preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70(1): 47–54.
125. Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Papadimas I, Tarlatzis BC: Intravenous albumin administration for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 188-96, 196.e1-3.
126. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JMC, Evans TW: Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Critical Care Medicine* 2004; 32(3): 755–9.
127. Vincent J-L, Wilkes MM, Navickis RJ: Safety of human albumin--serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003; 91(5): 625–30.
128. Che Y, Wilson FJ, Bertolini J, Schiff P, Maher DW: Impact of manufacturing improvements on clinical safety of albumin: Australian pharmacovigilance data for 1988-2005. *Crit Care Resusc* 2006; 8(4): 334–8.
129. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L: The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008; 34(12): 2157–68.
130. Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie): Gesamtnovelle 2017, mit Erratum und Anpassungen 2019. Köln: Deutscher Ärzteverlag.