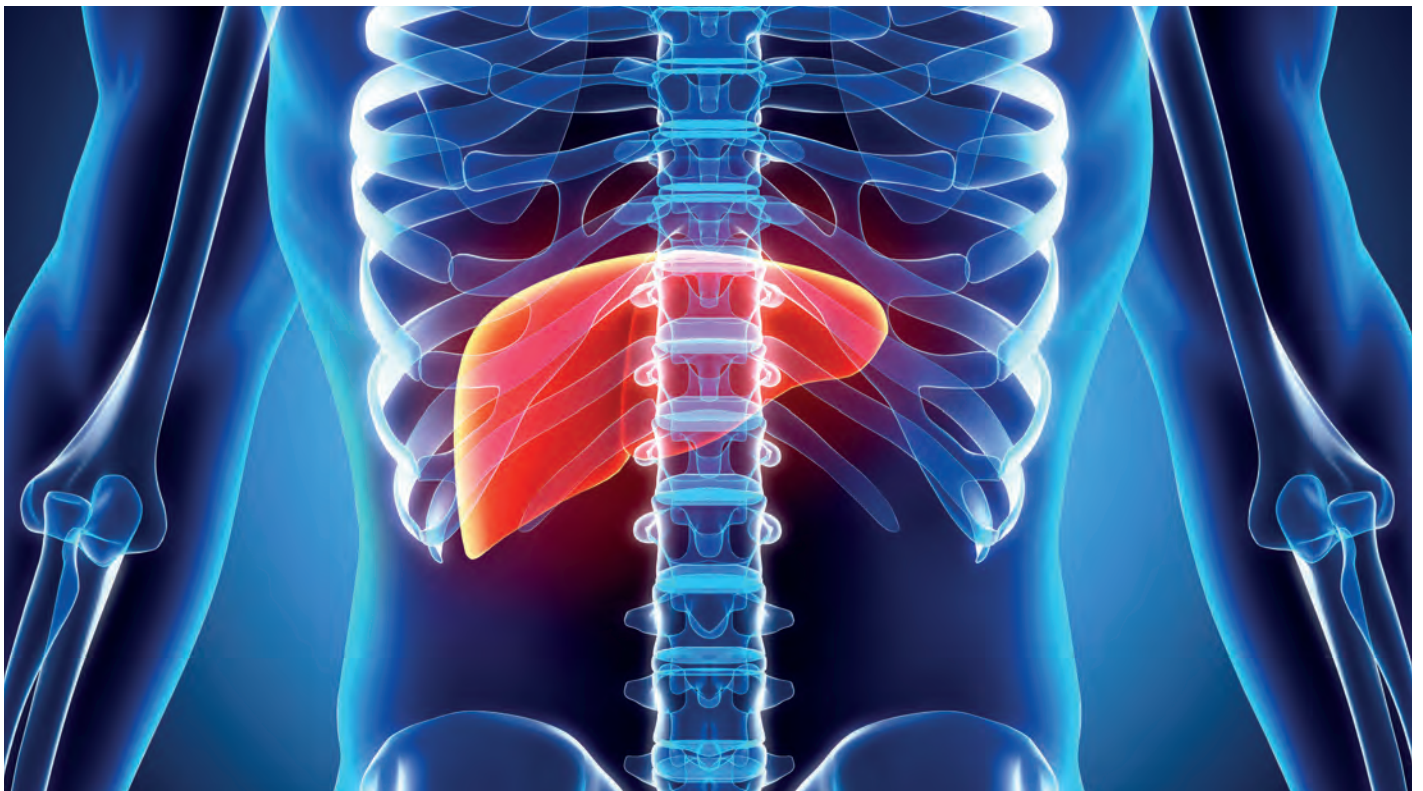


HOSPITAL PHARMACY EUROPE

Die Erstellung dieses Handbuchs
wurde unterstützt von

CSL Behring



Albumin: Behandlung von Lebererkrankungen

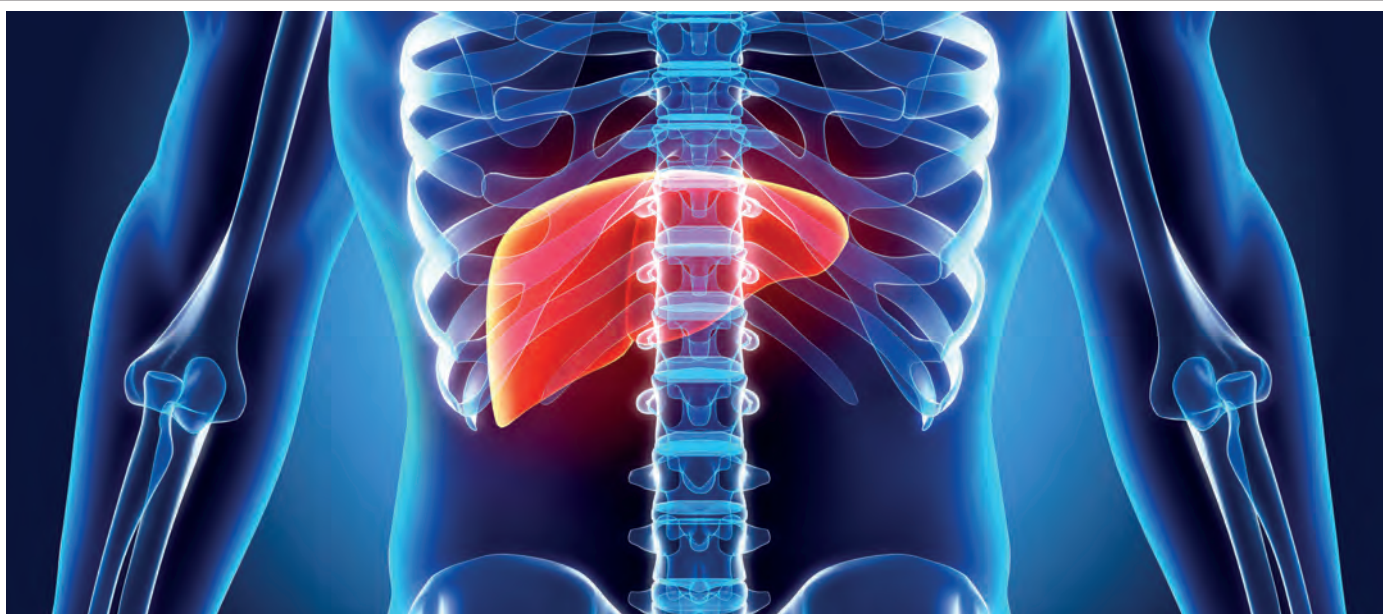
Giacomo Zaccherini MD

Manuel Tufoni MD

Mauro Bernardi MD

Behandlung von Lebererkrankungen

Mehrere Studien konnten klar zeigen, dass Albumin für die Prävention oder Behandlung spezifischer Komplikationen von Zirrhose wirksam ist. Neueste Studien legen nahe, dass die langfristige Verabreichung von Albumin an Patienten mit dekompensierter Zirrhose krankheitsmodifizierend wirkt, die Kontrolle des Aszites erleichtert, die Entwicklung von größeren Komplikationen verhindert und das Patientenüberleben verbessert.



Giacomo Zaccherini MD
Manuel Tufoni MD
Mauro Bernardi MD
 Fachbereich für Medizin
 und Chirurgie, Universität
 Bologna, Italien

➤➤ Hypoalbuminämie ist ein typisches Merkmal der Zirrhose und stellt einen wichtigen und negativen Prognosefaktor dar. Sie entsteht sowohl durch eine verminderte Synthese in den Leberzellen als auch, in geringerem Maße, durch andere Faktoren, wie die den Proteingehalt der extrazellulären Flüssigkeit verdünnende Expansion von Plasmavolumen aufgrund der Retention von Natrium und Wasser durch die Niere und durch eine erhöhte transkapilläre Escaperate von Albumin, die zu Proteinverlust in den extravasalen Raum führt.

Mehrere Studien stellten klar fest, dass Albumin der hämodynamischen Dysfunktion bei fortgeschrittener Zirrhose entgegenwirkt, die durch eine hauptsächlich im splanchnischen Raum auftretende arterielle Vasodilatation entsteht und häufig Grundlage für die Entwicklung verschiedener Komplikationen ist. Diese positiven Auswirkungen basieren wahrscheinlich nicht nur auf Volumenexpansion, sondern auch auf den nicht-onkotischen Eigenschaften von Albumin, wie seine antioxidative und Scavenger-Aktivität, sowie auf seiner Fähigkeit, die Immunantwort zu regulieren und die kapilläre Integrität und Permeabilität zu erhalten.¹ Diesen nicht-onkotischen Eigenschaften wird in mehreren Untersuchungen weitere Bedeutung zugemessen. Diese Untersuchungen zeigen, dass das Serumalbumin bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose einige molekulare Veränderungen erfährt, die diese Funktionen gefährden.²⁻⁵ Ferner zeichnet sich der pathophysiologische Hintergrund von

dekompensierter Zirrhose durch einen anhaltenden proinflammatorischen und prooxidativen Zustand aus, der für die kardiovaskuläre und Multiorgan-Dysfunktion verantwortlich ist.⁶

Indikationen für die Verabreichung von Albumin bei Zirrhose

Prävention von Nierenversagen bei spontan bakterieller Peritonitis

Die spontan bakterielle Peritonitis (SBP) ist eine häufige und lebensbedrohliche Infektion der Aszitesflüssigkeit. Die Diagnose basiert auf dem Nachweis von >250 Granulozyten/ mm^3 im Aszites, bei Fehlen einer intraabdominellen Infektionsquelle oder Malignität.⁷ Selbst ohne das Auftreten eines septischen Schocks führt SBP zu einem proinflammatorischen Zytokinsturm, der die kardiovaskuläre Dysfunktion noch weiter verstärkt. Die folgende Verschlechterung des effektiven Blutvolumens kann zu akutem Nierenversagen (ANV) mit dem Erscheinungsbild eines hepatorenalen Syndroms (HRS) oder einer akuten Tubulusnekrose (ATN) führen, was in etwa 30 % der Fälle eintritt und häufig Todesursache ist.⁸ In der Tat kann die SBP-bedingte Krankenhausmortalität trotz Abklingen der Infektion bei bis zu 20 % liegen.⁷ Eine prospektive, randomisierte Studie zeigte, dass die Verabreichung einer hohen Dosis Albumin (1,5 g/kg bei Diagnose und 1 g/kg an Tag 3) zusätzlich zu einer antibiotischen Behandlung die Inzidenz von Nierenversagen senkt (von 30 % auf 10 %) und die Überlebensrate im Krankenhaus und nach 3

»

Monaten verbessert.⁹ Dass Albumin das Outcome von Patienten mit SBP verbessert, wurde in einer Metaanalyse randomisierter Studien bestätigt.¹⁰

Welche Menge an Albumin in dieser Situation zu verabreichen ist und ob alle Patienten zu behandeln sind, wurde nicht vollständig geklärt. Es scheint in der Tat, dass Patienten mit einem hohen Risiko für Nierenversagen (Baseline-Bilirubin >4 mg/dl und/oder Kreatinin >1,0 mg/dl) am meisten von der Albumin-Gabe profitieren, was nahelegt, dass diese auf Patienten mit hohem Risiko beschränkt werden könnte. Jedoch zeigten zwei große retrospektive Folgestudien, dass die Inzidenz eines schlechten Outcomes bei Patienten mit niedrigem Risiko, die nicht mit Albumin behandelt wurden, nicht unerheblich ist. Es wurde außerdem berichtet, dass Albumin in reduzierter Dosis (1,0 g/kg an Tag 1 und 0,5 g/kg an Tag 3) für die Verhinderung von Nierenversagen und die Verringerung der Mortalität genauso wirksam ist wie das Standardschema. Diese Ergebnisse müssen allerdings noch durch weitere prospektive Studien an größeren Patientenpopulationen bestätigt werden. Deshalb empfiehlt die European Association for the Study of the Liver, dass alle Patienten mit SBP neben Antibiotika die höhere Dosis Albumin intravenös erhalten sollen.¹¹

Diagnose und Behandlung des hepatoralen Syndroms

Das HRS ist eine potenziell reversible Form des ANV, das bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, Aszites und Leberversagen auftritt und mit ausgeprägter zirkulatorischer Dysfunktion verbunden ist.⁸ Das HRS ist die klinische Manifestation einer schweren intrarenalen Vasokonstriktion. Diese entsteht durch vermindertes effektives Blutvolumen infolge von sowohl arterieller Vasodilatation als auch kardialer Dysfunktion (zirrhotische Kardiomyopathie), welches zu einer starken kompensatorischen Aktivierung von Vasokonstriktorsystemen wie dem Renin-Angiotensin-System, dem sympathischen Nervensystem und Arginin-Vasopressin führt.¹² Auch begleitend auftretende inflammatorisch bedingte Nierenschäden spielen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle.⁶ Die Diagnose des HRS erfordert den Ausschluss anderer Formen von ANV.^{8,11} Eine laufende diuretische Behandlung sollte eingestellt werden. Die Differentialdiagnose zwischen HRS und prärenalem ANV basiert auf der fehlenden Verbesserung des Serumkreatinins nach zweitägiger Volumengabe, die vorzugsweise durch Verabreichung von Albumin (empfohlene Dosis: 1 g/kg Körpergewicht pro Tag, bis zu maximal 100 g/Tag) erfolgt. Das Vorliegen von strukturellen Nierenschäden oder Harnwegsobstruktionen sollte mittels Sonographie ausgeschlossen werden. Abnorme Urinwerte, wie z. B. erhöhte Urin-Natriumkonzentration, Hämaturie, Proteinurie oder das Vorhandensein von Zylindern, würden auf eine ATN hindeuten. Die Differentialdiagnose zwischen HRS und ATN ist jedoch nicht immer einfach, selbst bei Bestimmung von Biomarkern einer Schädigung der Nierentubuli im Urin.^{13,14}

Nach Diagnosestellung besteht die effektivste Behandlung des HRS in der Verabreichung von Vasokonstriktoren (meistens Terlipressin) zusammen mit intravenösem Albumin (20–40 g/Tag über bis zu zwei Wochen).¹¹ Diese Behandlung verbessert die Nierenfunktion in etwa 40 % der Fälle und führt zur Resolution des HRS in ungefähr einem Drittel der Fälle. Das Überleben wird nur kurzfristig verbessert, was aber nicht überraschend ist, da Patienten mit



In mehreren randomisierten Studien konnte Albumin die Inzidenz von PICD senken und war im Vergleich anderen Plasmaexpandern überlegen

HRS normalerweise eine weit fortgeschrittene Zirrhose aufweisen. Interessanterweise ist die Verbindung von Terlipressin und Albumin wirksamer als Terlipressin allein.¹⁵

Diese positiven Auswirkungen hängen mit einer Verbesserung des effektiven Blutvolumens zusammen, die nicht nur durch die Expansion des Plasmavolumens entsteht, sondern auch aufgrund von Verbesserungen der Herzarbeit und des peripheren Widerstands, wie sich im Vergleich der Wirkung von Albumin und Hydroxyethylstärke zeigte.¹⁶ Diese Ergebnisse legen eine Auswirkung von Albumin auf die Endothelfunktion nahe, da das Von Willebrand-Faktor-Antigen im Plasma nur bei Patienten abnahm, die mit Albumin behandelt wurden, und die Serum-Nitrate und -Nitrite nur bei mit Hydroxyethylstärke behandelten Patienten zunahm. Darüber hinaus konnte eine Albumin-Infusion auch die verminderte kardiale Kontraktilität in einem experimentellen Zirrhose-Modell normalisieren.¹⁷

Prävention von Parazentese-induzierter Kreislaufstörung

Die großvolumige Parazentese (LVP) ist die derzeit bevorzugte Behandlung für Patienten mit Spannungs- und refraktärem Aszites.¹¹ Auf die Entnahme von großen Volumina Aszitesflüssigkeit kann eine Parazentese-induzierte zirkulatorische Dysfunktion (PICD) folgen, die als relevanter Anstieg (>50 %) in der Plasma-Renin-Aktivität sechs Tage nach der LVP definiert wird. PICD ist eine zirkulatorische Dysfunktion, die sich durch arteriellere Vasodilatation, Verminderung des effektiven Blutvolumens, schnelle Neubildung von Aszites, ein erhöhtes HRS-Risiko, Wasserretention mit Dilutionshyponatriämie und verringerte Überlebenszeit auszeichnet. In mehreren randomisierten Studien konnte Albumin die Inzidenz von PICD senken und war im Vergleich anderen Plasmaexpandern überlegen. Auf dieser Evidenzgrundlage empfehlen sowohl US-amerikanische als auch europäische Leitlinien die Gabe von 8 g Albumin/l abpunktiertem Aszites, wenn mehr als 5 l der Aszitesflüssigkeit entfernt werden.^{11,18} Aufgrund hoher Kosten und potenziell geringer Verfügbarkeit von Albumin wurden viele Alternativen, darunter auch Vasokonstriktoren, getestet. Zur Unterstützung aktueller Empfehlungen hat eine Metaanalyse von randomisierten Studien jedoch bestätigt, dass Albumin nicht nur das Auftreten einer PICD wirksamer als alle anderen Plasmaexpander und Vasokonstriktoren vermindert, sondern auch die Inzidenz von Hyponatriämie senkt und die Überlebensrate verbessert.¹⁹

Kontroverse Indikationen für Albumin bei Zirrhose

Bakterielle Infektionen außer SBP

Bakterielle Infektionen gehören zu den häufig auftretenden Komplikationen von Leberzirrhose und stellen eine bedeutende Hospitalisierungs- und Todesursache bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung dar. Wie oben bereits aufgeführt, ist schon frühzeitig erkannt worden, dass bei etwa einem Drittel der Patienten mit SBP Nierenversagen auftritt. Auch zeigte sich, dass selbst nicht mit SBP assoziierte Infektionen zu Nierenversagen führen können (etwa 25 % der Fälle), was zudem ein bedeutender Prädiktor für Mortalität in diesem Setting ist.⁷

Es gibt nur wenige Daten über die Wirkung der Albumin-Gabe bei Patienten, die andere als mit SBP assoziierte Infektionen aufweisen. Eine randomisierte Studie zeigte, dass die Verabreichung

TABELLE 1**Indikationen für die Albumin-Gabe bei Patienten mit Leberzirrhose**

Klinisches Setting	Albumingabe
SBP	1,5 g/kg an Tag 1 und 1 g/kg an Tag 3 (in Verbindung mit Antibiotika)
HRS	Diagnose: 1 g/kg über zwei aufeinanderfolgende Tage Behandlung: 20–40 g/Tag in Verbindung mit Terlipressin oder Noradrenalin
PICD	8 g/l entfernter Aszitesflüssigkeit (über 5 l)
Andere Infektionen als SBP	1,5 g/kg an Tag 1 und 1 g/kg an Tag 3 (bisher nicht ausreichend belegt, weitere Studien erforderlich)
Hyponatriämie	Empfehlung einer Volumenexpansion mit Albumin (Mangel an randomisierten kontrollierten Studien)
Hepatische Enzephalopathie	Entgiftungseigenschaften können bei der Therapie eine Rolle spielen
Dekompensierte Zirrhose	40 g zweimal die Woche über 2 Wochen, 40 g/Woche im Anschluss (Dosis und Zeitplan der Albumin-Gabe muss noch präzisiert werden)

SBP, spontane bakterielle Peritonitis; HRS, hepatorenales Syndrom; PICD, Parazentese-induzierte Kreislaufstörung

von Albumin (1,5 g/kg bei Diagnose und 1 g/kg an Tag 3) in Verbindung mit Antibiotika die zirkulatorische und renale Funktion im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Antibiotika verbessern konnte. Es wurden jedoch keine signifikanten Auswirkungen auf die Inzidenz von Nierenversagen beobachtet und die kumulierte 3-Monats-Überlebensrate war bei beiden Gruppen gleich, auch wenn nach Berücksichtigung anderer Variablen mit prädiaktivem Wert ein Vorteil für die Albumin-Gruppe festgestellt wurde.²⁰ Ähnliche Ergebnisse wurden bei einer nachfolgenden umfangreichen randomisierten Studie berichtet, bei der die Albumin-Infusion das Auftreten von Nierenversagen zwar verzögerte, aber die Nierenfunktion oder die 3-Monats-Überlebensrate nicht verbesserte.²¹ Darüber hinaus entwickelten 8/96 (8,3 %) der Patienten der Albumin-Gruppe ein Lungenödem. Daher sind weitere Studien erforderlich, um die Rolle der Albumin-Gabe in diesem Setting zu klären, wobei es in erster Linie darum geht, jene Patienten zu identifizieren, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung von infektionsinduzierten Komplikationen und Mortalität besteht.

Hypervolämische Hyponatriämie

Die hypervolämische Hyponatriämie (Serumnatrium <135 Mmol/l) wird häufig bei Patienten mit Zirrhose und Aszites beobachtet und ist mit einem schlechten Outcome verbunden.²² Obwohl Hyponatriämie spontan auftreten kann, wird sie häufig durch die Verabreichung von Diuretika, LVP ohne Albumin-Infusion, bakterielle Infektionen und Nierenversagen ausgelöst. Eine solche Komplikation entsteht durch eine effektive Hypovolämie infolge einer splanchnischen arteriellen Vasodilatation, die wiederum die renale Wasserausscheidung vermindert und eine nicht-osmotische Sekretion von Vasopressin hervorruft. Darum bietet sich, neben Diuretika-Pausierung und Wasserrestriktion, eine Volumenexpansion mit Albumin an und viele Ärzte

verordnen Albumin häufig für Zirrhose-Patienten mit Hyponatriämie.²² Dennoch wird die Albumin-Gabe in diesem Setting von den aktuellen Leitlinien aufgrund fehlender kontrollierter klinischer Studien nicht empfohlen.¹¹

Hepatische Enzephalopathie

Hepatische Enzephalopathie (HE) ist ein neuropsychiatrisches Syndrom, das als Komplikation bei akutem und chronischem Leberversagen auftritt. HE wird traditionell der Retention mehrerer Substanzen zugeschrieben (meist Ammoniak), die im Darm produziert und normalerweise von der Leber metabolisiert werden. In den letzten Jahren wurde jedoch eine wichtige pathophysiologische Rolle anderer Faktoren, wie Entzündung, bakterieller Translokation und oxidativer Stress, nachgewiesen.²³ Dank seiner antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften könnte Albumin dazu beitragen, diesen Mechanismen entgegenzuwirken. Bei einer klinischen Studie wurde die Wirkung einer Volumenexpansion mit 4,5 % Albumin oder Kolloid bei Patienten mit durch Diuretika induzierter HE verglichen und bei beiden Gruppen eine Verringerung des Plasmaammoniak festgestellt, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Ausscheidung im Urin. Eine Verbesserung der kognitiven Funktion wurde jedoch nur bei mit Albumin behandelten Patienten beobachtet, bei denen eine gleichzeitige Reduktion des oxidativen Stresses erreicht wurde.²⁴ Eine nachfolgende randomisierte klinische Studie zeigte, dass die Kombination von Lactulose und Albumin in der Behandlung von manifester HE wirksamer war als Lactulose allein.²⁵ Interessanterweise stellte sich eine größere Reduktion der Plasmawerte von arteriellem Ammoniak, proinflammatorischen Zytokinen und Endotoxinen bei Patienten ein, die Albumin erhielten. Auch wenn HE als Indikation für die Albumin-Gabe noch unklar ist, legen diese Daten nahe, dass die detoxifizierenden Eigenschaften von Albumin eine Rolle in der Behandlung dieser Symptomatik spielen können.

Neue Perspektive: langfristige Albumin-Gabe bei dekompensierter Zirrhose

Die Wirksamkeit einer langfristigen Albumin-Gabe bei Patienten mit Zirrhose und Aszites wurde lange diskutiert. Es gibt jedoch relativ wenige Untersuchungen, die sich mit dieser Frage beschäftigen. Im Jahr 1999 wurden in einer prospektiven klinischen Studie an 126 stationären Patienten mit Aszites randomisiert Diuretika entweder ohne oder mit niedrigen Albumin-Dosen (12,5 g/Tag) verabreicht. Anschließend wurden die Patienten ambulant mit 25 g Albumin/Woche über einen Nachbeobachtungszeitraum von 20 Monaten behandelt.²⁶ Albumin verbesserte das Ansprechen auf Diuretika und verringerte das Wiederauftreten von Aszites, hatte aber keine Auswirkung auf die Überlebensrate. Weitere Datenanalysen zeigten, dass die positiven Auswirkungen von Albumin nur bei Patienten beobachtet wurden, die Diuretika in mittlerer Dosis erhielten (K-Canrenoat 200 mg/Tag plus Furosemid 25 mg/Tag), und das Kosten-Nutzen-Verhältnis war für Albumin nur im ersten In-Hospital-Teil der Studie positiv. Eine anschließende Studie, die von der gleichen Forschungsgruppe an 100 konsekutiven Zirrhose-Patienten durchgeführt wurde, die mit erstmals auftretendem Aszites aufgenommen und über einen Zeitraum von median 84 Monaten beobachtet wurden, berichtete, dass die langfristige Verabreichung von Albumin (25 g/Woche im ersten Jahr, dann 25 g alle zwei Wochen) das


>>

Wiederauftreten von Aszites verringern und die Überlebensrate der Patienten im Vergleich zur medizinischen Standardbehandlung verbessern konnte.²⁷ Leider lässt die relativ geringe Patientenzahl bei dieser Studie keine fundierten Schlussfolgerungen zu und derzeit wird die langfristige Albumin-Behandlung bei dieser Patientengruppe von den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen.¹¹

Im letzten Jahr wurden drei Studien veröffentlicht, welche die Wirkung der langfristigen Albumin-Gabe bei Patienten mit dekompensierter Zirrhose bewerteten. In die ANSWER-Studie, eine nicht-kommerzielle, multizentrische, randomisierte, offene, pragmatische klinische Studie, wurden Patienten mit Zirrhose und einem persistierenden unkomplizierten Aszites aufgenommen.²⁸ Die Patienten wurden für die medizinische Standardbehandlung (SMT; 213 Patienten) mit Albumin-Gabe für bewährte Indikationen oder für die SMT plus 40 g Albumin (HA) zweimal die Woche in den ersten zwei Wochen und anschließend 40 g/ Woche (218 Patienten) randomisiert. Der primäre Endpunkt, Gesamtmortalität nach 18 Monaten, wurde erreicht, da eine signifikant niedrigere Mortalität im Albumin-Arm beobachtet wurde. In Bezug auf die sekundären Endpunkte wurde im SMT+HA-Arm die kumulative Inzidenzrate von Parazentese um 54 % und die Inzidenz von refraktärem Aszites um 46 % reduziert.

Die kumulative Inzidenz von Zirrhose-Komplikationen, einschließlich SBP, andere bakterielle Infektionen als SBP, Episoden renaler Dysfunktion, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, HRS und schwere HE, wurde durch die Gabe von Albumin ebenfalls deutlich gesenkt. Die ANSWER-Studie bewertete außerdem die Lebensqualität, die sich im SMT+HA-Arm verbesserte, und die Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen, die signifikant verringert wurden. Daher erwies sich die langfristige Albumin-Gabe als kosteneffizient.

Die wichtigsten Ergebnisse der ANSWER-Studie wurden von einer prospektiven, nicht randomisierten klinischen Studie bestätigt, in die Patienten mit Zirrhose und refraktärem Aszites eingeschlossen wurden.²⁹ Die 45 Patienten, die Albumin (20 g zweimal die Woche) über 24 Monate erhielten,

 Die langfristige Albumin-Behandlung scheint eine vielversprechende Behandlung bei dekompensierter Zirrhose zu sein, da sie nicht nur die Kontrolle von Aszites erleichtert, sondern auch den Krankheitsverlauf beeinflusst

wiesen eine deutlich niedrigere Mortalität auf als die 25 Patienten, die eine Standardbehandlung erhielten. Darüber hinaus war die kumulative Inzidenz von Rehospitalisierungen aufgrund von Zirrhose-Komplikationen, wie hepatische Enzephalopathie, Aszites-Neubildung und bakterielle Infektionen, bei den mit Albumin behandelten Patienten deutlich niedriger. Die Studie zu Midodrin und Albumin bei Zirrhose-Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten (MACHT), stellt diese Ergebnisse jedoch in Frage.³⁰ Bei dieser placebokontrollierten klinischen Studie wurden 87 Patienten für die Verabreichung von 40 g Albumin alle 15 Tage plus α_1 -Rezeptorantagonisten Midodrin (zwischen 15 und 30 mg/Tag, je nach Reaktion auf den Vasopressor) und 86 Patienten für den Erhalt von SMT und Placebo über einen geplanten Zeitraum von 12 Monaten randomisiert. Trotz einer leichten Verbesserung des effektiven Volumens, wurden weder Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Komplikationen, dem primären Endpunkt der Studie, noch in der Überlebensrate festgestellt.

Die Diskrepanzen zwischen diesen Studien können durch Unterschiede im Protokoll, den Patientenmerkmalen, der Probengröße und hauptsächlich in der Albumin-Dosis und der Verabreichungsdauer erklärt werden. Tatsächlich ging die Behandlung in der ANSWER-Studie weit über ein Jahr hinaus, während sie in der MACHT-Studie aufgrund einer hohen Anzahl an Lebertransplantationen etwa zwei Monate betrug. Darüber hinaus betrug die Menge an verabreichtem Albumin bei der MACHT-Studie ungefähr die Hälfte im Vergleich zur ANSWER-Studie. Das erklärt die fehlende Auswirkung auf die Serumalbumin-Konzentration in der erstgenannten Studie, während es in der letztgenannten zu einem signifikanten und nachhaltigen Anstieg um 0,6–0,8 g/l kam.

Auch wenn mehrere Aspekte bezüglich Patientenmerkmalen sowie Dosis und Zeitplan der Albumin-Gabe weitere Untersuchungen erfordern, so scheint die langfristige Albumin-Behandlung eine äußerst vielversprechende Behandlung für Patienten mit dekompensierter Zirrhose zu sein, da sie nicht nur die Kontrolle von Aszites erleichtert, sondern auch den Krankheitsverlauf beeinflusst.

Referenzen

1 Garcia-Martinez R et al. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836–46.
2 Jalan R et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. *Hepatology* 2009;50:555–64.
3 Oettl K et al. Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *J Hepatol* 2013;59: 978–83.
4 Domenicali M et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;60:1851–60.
5 O'Brien AJ et al. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014;20:518–23.
6 Bernardi M et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol* 2015;63:1272–84.

7 Wong F et al. International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718–25.
8 Angeli P et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015;62:968–74.
9 Sort P et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403–9.
10 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;11:123–30.
11 EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69: 406–60.
12 Arroyo V, Terra C, Ginès P. Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type- 2 hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2007;46:935–46.

13 Belcher JM et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622–32.
14 Ariza X et al. Analysis of a urinary biomarker panel for clinical outcomes assessment in cirrhosis. *PLoS One* 2015;10:e0128145.
15 Ortega R et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941–8.
16 Fernández J et al. A randomized unblinded pilot study comparing albumin versus hydroxyethyl starch in spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2005;42:627–34.
17 Bortoluzzi A et al. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013;57:266–76.
18 Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087–107.
19 Bernardi M et al. Albumin infusion in patients undergoing

large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Kosten* 2012;55 1172–81.
20 Guevara M et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759–65.
21 Thevenot T et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis. A randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822–30.
22 Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrhosis. *Hepatal Int* 2018;12:487–99.
23 Azhari H, Swain MG. Role of peripheral inflammation in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:281–5.
24 Jalan R, Kapoor D. Reversal of diuretic-induced hepatic encephalopathy with infusion of albumin but not colloid. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:467–74.
25 Sharma BC et al. Randomized controlled trial comparing lactulose plus albumin versus lactulose alone for treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1234–9.

26 Gentilini P et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639–45.
27 Romanelli RG et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403–7.
28 Caraceni P et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomized trial. *Lancet* 2018;391:2417–29.
29 Di Pascoli M et al. Long-term administration of human albumin improves survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int* 2019;39:98–105.
30 Solà E et al. Midodrine and albumin for prevention of complications in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. A randomized placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2018;69:1250–9.

