



Thrombosen werden zukünftig mehr Tumorkranken betreffen, da die Patienten durch ein verbessertes Gesamtüberleben immer älter werden.

© Sebastian Schreier / Springer Verlag

Therapeutische Herausforderung

Gerinnungsstörungen und Thrombosen bei onkologischen Patienten

AXEL MATZDORFF

Ungefähr 10 % aller Tumorkranken erleiden im Verlauf ihrer Erkrankung eine symptomatische Thrombose oder Embolie. Gleichzeitig sind die Patienten jedoch blutungsgefährdet. Für eine geeignete Thrombose-Prophylaxe bzw. -Therapie ist es deshalb unerlässlich, Risiko und Nutzen der Behandlung gegeneinander abzuwägen.

Gerinnungsstörungen sind bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen häufig. Einerseits fördern Tumoren das Auftreten von Thromboembolien, andererseits sind Tumorkranken bei operativen Eingriffen

und unter der Chemotherapie blutungsgefährdet oder sie bluten, weil der Tumor Gefäße infiltriert. Das Nebeneinander von Thrombose- und Blutungsrisiko ist eine Herausforderung für jeden Arzt, der Tumorkranken betreut.

Tumoren und Thromboseneigung

Tumorerkrankungen sind heute schon die zweithäufigste Todesursache in Deutschland und diese Zahl wird weiter ansteigen. Einerseits erreicht die verbesserte Wirksamkeit der neuen Tumormedikamente ein längeres Überleben selbst bei fortgeschrittener Erkrankung; andererseits verlängert sich dadurch die Zeit des gesteigerten Thrombosrisikos. Außerdem steigt mit dem Altersdurchschnitt der Bevölkerung auch das Alter der Tumorkranken und Alter ist einer der wichtigsten Thrombose-Risikofaktoren.

Khorana-Score als Maß für das Risiko für Chemotherapie-assoziierte Thrombosen

Tabelle 1

Tumor mit sehr hohem Risiko (Magen oder Pankreas)	2 Punkte	
Tumor mit hohem Risiko (Lunge, Unterleib, Blase, Hoden, Lymphom)	1 Punkt	
Thrombozytenzahl (vor Chemotherapie) > 350.000/ μ l	1 Punkt	
Hämoglobin < 10 g/dl oder Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Medikamenten	1 Punkt	
Leukozytenzahl (vor Chemotherapie) > 11.000/ μ l	1 Punkt	
Body-Mass-Index > 35 kg/m ²	1 Punkt	
Niedriges Risiko = 0 Punkte	Mittleres Risiko = 1–2 Punkte	Hohes Risiko \geq 3 Punkte
modifiziert nach [9]		

Hospitalisierte Tumorpatienten haben ohne Prophylaxe ein Thromboembolierisiko von 15–20 %. Bei ambulanten Tumorpatienten ist diese Zahl mit 2–4 % deutlich niedriger, aber immer noch relevant. Man kann davon ausgehen, dass 10 % aller Tumorpatienten im Verlauf ihrer Erkrankung eine symptomatische Thrombose oder Embolie erleiden.

Pathophysiologie

Der Zusammenhang zwischen Tumorerkrankung und Gerinnungsaktivierung ist nicht zufällig. Tumoren exprimieren oder sezernieren Substanzen (Tissue Factor, Cancer Procoagulant A, Mucin, Zytokine u. a.), die Gerinnungsfaktoren aktivieren und antikoagulatorische Proteine herunter regulieren. Man vermutet, dass der Tumor durch die Gerinnungsaktivierung und die letztendliche Bildung von Thrombin und Fibrin sein eigenes Wachstum, die Streuung seiner Zellen und die Ausbildung von Tumorgefäßen fördert [1].

Als zweiten Risikofaktor muss man berücksichtigen, dass Zytostatika und andere neue Wirkstoffe selbst Thromboembolien auslösen können. Man weiß seit längerem, dass unter einer Therapie mit Fluoropyrimidinen (z. B. 5-FU), Tamoxifen, Asparaginase, Cisplatin und hochdosierten Steroiden vermehrt arterielle und venöse Thromboembolien auftreten können. Die neuen Substanzen aus der Klasse der IMiDs (Immune Modulatory Drugs: Thalidomid, Revlimid, Pomalidomid) sind ebenfalls mit vermehrten Thromboembolien assoziiert. Auch für die VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Inhibitoren Bevacizumab, Suni-

tinib und Sorafenib wird ein erhöhtes Risiko diskutiert.

Der dritte und klinisch vielleicht wichtigste Punkt ist jedoch, dass Tumorpatienten einerseits ein erhöhtes Thromboserisiko tragen, andererseits meist ambulant behandelt werden. Sie erleben die Zeit des höchsten Thromboserisikos (Immobilität nach Chemotherapie wegen Übelkeit, Schwäche, Schmerzen etc.) im häuslichen Umfeld. Wenn sie dort eine Thrombose oder Embolie entwickeln, fehlt ihnen die notwendige Erfahrung, dies gleich zu erkennen und adäquat behandeln zu lassen.

Thromboseprophylaxe – wann?

Stationäre chirurgische Patienten, die sich einer Tumoroperation im Abdomen oder Becken unterzogen haben, bedürfen nicht nur der üblichen kurzen postoperativen, sondern auch einer verlängerten Thromboseprophylaxe für insgesamt 4–5 Wochen. Die Heparin-Gabe sollte nach der Entlassung aus dem Krankenhaus zu Hause entsprechend fortgeführt werden. Allerdings hat sich dieser Standard noch nicht überall durchgesetzt.

In mehreren Studien wurde für stationäre, allgemein-internistische Patienten gezeigt, dass sie von einer Thromboseprophylaxe profitieren; dies gilt ganz besonders für Tumorpatienten. Alle stationären Tumorpatienten sollten eine Thromboseprophylaxe erhalten. Dies ist die einheitliche Empfehlung der deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien [2–6].

Für ambulante und damit die Mehrheit aller Tumorpatienten, ist die Datenlage nicht so einheitlich. Die Studien PROT-

ECHT (1.166 Patienten, Nadroparin vs. Placebo) [7] und SAVE-ONCO (3.212 Patienten, Semuloparin vs. Placebo) [8] ergaben, dass die Thromboembolie-Rate bei Tumorpatienten, die sich einer ambulanten Chemotherapie unterziehen müssen, durch eine Thrombose-Prophylaxe von 3–4 % auf 1–2 % gesenkt wird. Der Unterschied ist statistisch signifikant, aber dennoch so niedrig, dass bei knappen Ressourcen im Gesundheitswesen die Notwendigkeit dieser Prophylaxe für alle ambulanten Tumorpatienten von den Kostenträgern infrage gestellt wird.

Man wird in den nächsten Jahren versuchen, Subgruppen ambulanter Tumorpatienten zu definieren, die ein hohes Risiko tragen und bei denen eine Prophylaxe besonders sinnvoll ist. Der sogenannte Khorana-Score ist ein erster Schritt in diese Richtung (Tab. 1) [9]. Leider erfasst der Khorana-Score ausschließlich Thrombose- und keine Blutungsrisiken. Außerdem bezieht er sich nur auf Patienten mit soliden Tumoren, nicht auf hämatologische Neoplasien. Die neuen Tumorthera- rapien (IMiDs, Dexamethason, VEGF-Inhibitoren etc.) wurden nicht berücksichtigt und auch nicht das Thromboserisiko von Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 2 und höher). Dieser und andere Scores ersetzen daher nicht die individuelle ärztliche Erfahrung und Entscheidung, eine Prophylaxe zu verordnen oder nicht.

Ganz besonders hoch ist das Thromboembolie-Risiko bei Myelom-Patienten, die IMiDs zusammen mit Steroiden oder Chemotherapie erhalten. Alle Leitlinien empfehlen hier eine Thromboseprophylaxe auch bei ambulanten Patienten. Das Risiko ist wahrscheinlich bei Pankreas- karzinom-Patienten ebenfalls sehr hoch. Daher ist eine Thromboseprophylaxe bei ambulanten Pankreas- karzinom-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, vertretbar.

Thromboseprophylaxe – womit?

In der Chirurgie ist heute die Thromboseprophylaxe mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) aufgrund der einfacheren Handhabung Standard. Für die Thromboseprophylaxe bei internistischen Tumorpatienten sollte man ebenfalls ein NMH wählen. Nicht alle NMH haben jedoch eine arzneimittelrechtliche Zulas-

sung für nicht-chirurgische, internistische Patienten (Tab. 2).

Thromboseprophylaxe – wann nicht?

Ergebnisse älterer Studien wiesen auf einen Nutzen für eine Antikoagulation bei zentralvenösen Zugängen und Ports hin. In neueren Untersuchungen wurde kein Vorteil gefunden; eine prophylaktische Antikoagulation wird daher nicht mehr empfohlen. Wenn der Patient jedoch eine Katheter-Thrombose entwickelt, dann benötigt er eine therapeutische Antikoagulation.

Tumorpatienten haben häufig Blutungsrisiken. Bei folgenden klinischen Situationen muss der Nutzen einer Thromboseprophylaxe gegen das erhöhte Blutungsrisiko individuell abgewogen werden:

- Thrombopenie < 50.000/μl,
- primäre Hirntumoren, Hirnmetastasen mit oder ohne Einblutung, Tumoren, die in das Rückenmark einwachsen,
- Lebermetastasen mit Verminderung der Lebersynthesefunktion und sekundär erniedrigten Gerinnungsfaktorspiegeln,
- Tumoren des Gastrointestinaltrakts oder der Harnwege mit aktiver Blutung oder hohem Blutungsrisiko,
- andere klinisch signifikante, transfusionsbedürftige Blutung,
- andere Gerinnungsstörung (Hämophilie, schweres Von-Willebrand-Syndrom etc.),
- hohes Risiko von Stürzen und Kopfverletzungen.

Allgemein akzeptierte Empfehlungen oder Leitlinien gibt es für diese Patienten nicht. Das bedeutet jedoch nicht, dass bei ihnen grundsätzlich auf eine Thromboseprophylaxe verzichtet werden muss. Man wird eine reduzierte Prophylaxedosis wählen oder die Prophylaxe unter stationärer Überwachung beginnen und nur bei Verträglichkeit ambulant fortführen.

Bei sehr niedrigen Thrombozytenwerten (< 20.000/μl), bei Hämoglobinwirksamen Blutungen und wenn unter bereits reduzierter Heparin-Dosierung trotzdem Blutungen auftreten, sollte man eine Antikoagulation ganz vermeiden und sich auf Kompressionsstrümpfe, pneumatische Manschetten und Vena-cava-Filter beschränken.

Zulassungsstatus von Medikamenten zur Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien

Tabelle 2

Substanz	Zugelassene Indikation
Certoparin	Peri- und postoperative Prophylaxe bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei nicht-chirurgischen Patienten mit einem erhöhten Risiko Therapie tiefer Venenthrombosen
Dalteparin	Peri- und postoperative Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko Primärprophylaxe bei internistischen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko Therapie akuter tiefer Venenthrombosen und Embolien Sekundäre Rezidivprophylaxe bei onkologischen Patienten
Enoxaparin	Peri- und postoperative Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko Primärprophylaxe bei nicht-chirurgischen Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko Therapie tiefer Venenthrombosen mit und ohne Lungenembolie
Nadroparin	Peri- und postoperative Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko Bisher keine Zulassung zur VTE-Prophylaxe bei nicht-chirurgischen/ internistischen Patienten Therapie tiefer Venenthrombosen
Reviparin	Peri- und postoperative Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko und bei traumatisierten Patienten Bisher keine Zulassung zur VTE-Prophylaxe bei nicht-chirurgischen/ internistischen Patienten
Tinzaparin	Postoperative Prophylaxe bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko und bei traumatisierten Patienten Bisher keine Zulassung zur VTE-Prophylaxe bei nicht-chirurgischen/ internistischen Patienten Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien
Fondaparinux	Prophylaxe bei größeren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten und bei abdominalen Eingriffen mit einem hohen Risiko, wie beispielsweise abdominalen Krebsoperationen Primärprophylaxe bei internistischen Patienten mit einem erhöhten Risiko Therapie tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien
Phenprocoumon, Warfarin	Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Embolien, keine weitere Spezifikation
Unfraktioniertes Heparin	Prophylaxe und Therapie von Thrombosen und Embolien, keine weitere Spezifikation

VTE = venöse Thromboembolie, modifiziert nach [10]; Bezüglich des genauen arzneimittelrechtlichen Zulassungstextes und der Dosierungen sei auf die Fachinformationen der Hersteller verwiesen.

Akuttherapie von Thromboembolien und Sekundärprophylaxe

Wenn ein Patient trotz allem eine Thromboembolie entwickelt, benötigt er eine therapeutische Antikoagulation. In der Akutphase wird man dazu ein NMH in therapeutischer Dosis geben. Während man bei Nicht-Tumorpatienten nach we-

nigen Tagen auf orale Antikoagulanzen umstellt, hat sich gezeigt, dass Tumorpatienten im Vergleich zu Nicht-Tumorpatienten unter Vitamin-K-Antagonisten ein deutlich erhöhtes Rethrombose- und Blutungsrisiko tragen. Wechselnde Ernährung unter der Chemotherapie führt zu schwankenden INR (International

Normalized Ratio)-Werten. Dazu kommen die Risiken durch Thrombozytopenien nach einer Chemotherapie. Biopsien und operative Eingriffe müssten bei Patienten mit oralen Antikoagulanzen „gebridgt“ werden. Die Leitlinien empfehlen deshalb für Patienten mit aktiver Tumorerkrankung die langfristige Sekundärprophylaxe mit einem NMH anstelle der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten [2–6]. Das kann durchaus bedeuten, dass ein Patient mit metastasiertem Karzinom bis zu seinem Lebensende NMH einnehmen muss. Das NMH sollte mit therapeutischer Dosis gegeben werden.

Dalteparin hat im Gegensatz zu allen anderen genannten NMH in Deutschland eine arzneimittelrechtliche Zulassung explizit zur sekundären Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien bei onkologischen Patienten. Mehrere neue orale Antikoagulanzen (Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban) wurden in den letzten Jahren eingeführt. Zahlreiche weitere sind in der klinischen Erprobung. Die Erfahrungen mit diesen Wirkstoffen bei Tumorpatienten sind noch begrenzt. Wenn Tumorpatienten unter diesen neuen Wirkstoffen schwere Blutungen entwickeln, gibt es bisher kein erprobtes Antidot.

Tumoren und Blutungsneigung

Blutungsrisiken bei Patienten mit Tumorerkrankungen und hämatologischen Neoplasien können verschiedene Ursachen haben:

1. Der Patient blutet, weil der Tumor Gefäße infiltriert und arrodirt.
2. Der Patient blutet aufgrund einer Thrombozytopenie
 - nach Chemotherapie,
 - durch Verdrängung der Thrombozytopenie im Knochenmark,
 - bei Verbrauchskoagulopathie,
 - bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura,
 - bei sekundärer Immunthrombozytopenie,
 - bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II.
3. Der Patient blutet aufgrund einer Störung von Gerinnungsfaktoren durch
 - Medikamente,
 - Leberfunktionsstörungen,
 - Verbrauchskoagulopathie (s.o.) und Hyperfibrinolyse,

- Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren,
- Dysproteinämien.

Blutungen durch Gefäßarrosion

Wenn der Tumor in Gefäße infiltriert, kann es zu schweren, zum Teil tödlichen Blutungen kommen. Gefürchtet sind akute schwere Blutungen aus den großen Halsgefäßen bei HNO-Tumoren, besonders in vorbestrahlten Bereichen. Eine massive Blutung ist dann in der Regel kaum zu stillen. Leichte, aber chronische Blutungen findet man bei Lungenkrebs, Unterleibs- und Magen-Darm-Tumoren. Dann sollte man eine Kompression, Tamponade oder Ligatur versuchen. Weitere Therapieoptionen sind Bestrahlung, endoskopische Blutstillung, Embolisation von Tumorgefäßen, Substitution von Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren oder Antifibrinolytika. Bei weit fortgeschrittener und inkurabler Tumorerkrankung kann man sich, entsprechend den Wünschen des Patienten, auf rein palliative, supportive Maßnahmen beschränken [11].

Blutungen bei Thrombozytopenie

Thrombozytopenien entstehen bei Tumorpatienten am häufigsten infolge von Chemotherapien. Typisch sind Petechien, kleine Schleimhautblutungen und Hämatome, während Gelenk- und Muskelblutungen eher bei Gerinnungsfaktorstörungen auftreten. Beim Kolonkarzinom verursacht die Standardchemotherapie mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin (FOLFOX) bei ca. 2 % der Patienten eine Thrombozytopenie dritten oder vierten Grades ($< 50.000/\mu\text{l}$). Dies erscheint zunächst wenig, ist bei der hohen Zahl der Kolonkarzinom-Patienten jedoch relevant. Bei älteren Patienten, bei Zweit- oder Drittlinientherapien sind Thrombozytopenien häufiger. Die Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer empfehlen bei Patienten mit akuter Thrombozytenbildungsstörung die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erst bei einem Thrombozytenwert $\leq 10.000/\mu\text{l}$ und natürlich bei manifesten Blutungen [12]. Bei chronischer Thrombozytopenie im Rahmen hämatologischer und onkologischer Erkrankungen und ohne manifeste Blutungen ist die prophylaktische Gabe von Throm-

bozyten sogar erst bei Werten unter 5.000/µl nötig.

Ein weiterer Grund für Thrombozytopenien ist, wenn der Tumor oder die hämatologische Neoplasie das Knochenmark infiltrieren und die Thrombopoese verdrängen. Hier sollte man die gleichen Transfusionsschwellen wählen.

Seltenerer Auslöser von Thrombozytopenien und schwere Blutungen bei Tumorpatienten sind die Verbrauchskoagulopathie (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II), die sekundäre Immunthrombozytopenie (sITP) und die Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (M. Moschkowitz, TTP) [13].

Blutungen bei Gerinnungsfaktorstörungen

Eine häufige Ursache von Gerinnungsfaktorstörungen bei Tumorpatienten sind Medikamente. Tumorpatienten haben ein höheres Risiko als Nicht-Tumorpatienten, unter parenteralen und oralen Antikoagulantien (Heparine, Phenprocoumon, Warfarin) Blutungen zu entwickeln. Aspirin, nonsteroidale Antiphlogistika und andere Thrombozytenfunktionshemmer können bei Thrombozytopenien zu Blutungen führen. Hier muss der Arzt den Nutzen gegen die möglichen Risiken abwägen.

Leberfunktionsstörungen durch Metastasen, Medikamente und Mangelernährung führen zu einer verminderten Gerinnungsfaktorsynthese und Koagulopathie. Eine entsprechende Substitution (parenterale Ernährung, Vitamin K i.v., evtl. Substitution von Gerinnungsfaktoren) verbessert die Blutungsneigung. Bei weit fortgeschrittener Lebermetastasierung sind die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt.

Bei der akuten Promyelozyten-Leukämie (AML-M3) entwickelten die Patienten früher häufig schwerste Gerinnungsveränderungen und Blutungen. Es handelte sich dabei jedoch nicht um eine Verbrauchskoagulopathie. Man weiß heute, dass die Blasten der Promyelozyten-Leukämie eine Hyperfibrinolyse auslösen. Durch die moderne Therapie mit alltrans-Retinsäure (ATRA) ist diese Komplikation seltener geworden. Dennoch haben viele Patienten immer noch initial

schwere Blutungen und bis zu 2–10 % sterben an diesen Blutungen. Auch beim Prostatakarzinom und anderen soliden Tumoren werden Hyperfibrinolyse beschrieben.

Selten entwickeln Tumorpatienten Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren. Wenn diese den Faktor VIII betreffen, spricht man von einer erworbenen Hämophilie. Weitere Ursachen von Gerinnungsfaktorstörungen sind Dysproteinämien (Myelom, Amyloidose). Hier sollte immer ein in der Diagnostik und Therapie dieser seltenen Komplikationen erfahrener Hämostaseologe hinzugezogen werden.

Zusammenfassung

Thromboembolien und Blutungen sind bei Tumorpatienten häufig. Diese Komplikationen werden mit der Zahl der Tumorpatienten und deren verbessertem Gesamtüberleben zunehmen. Jeder Patient, der stationär behandelt wird, braucht eine ausreichende Thromboseprophylaxe. Bei ambulanten Patienten ist diese Indikation ebenfalls zu erwägen. Nach eingetretener Thromboembolie wird man NMH in der Regel einer Dauertherapie mit oralen Vitamin-K-Antagonisten vorziehen. Blutungen sind zum Glück selten. Ursächlich sind meist Thrombozytopenien, weniger häufig Störungen der Gerinnungsfaktoren. Jeder Arzt, der Tumorpatienten betreut, sollte mit den Grundzügen der Diagnostik und Therapie vertraut sein.

Literatur:

1. Matzdorff A, Green D. Overview of cancer and thrombosis. In: Green D, Kwaan HC (Hrsg.). Coagulation in cancer. New York: Springer; 2009.
2. Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(34):5490–505.
3. Kearon C et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.
4. Mandalà M et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 6):vi85–vi92.
5. NCCN Practice Guidelines in Oncology. Venous Thromboembolism. V.1.2010. www.nccn.org.

6. Pabinger I et al. Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten – Leitlinie in Kooperation mit der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin. *Hämostaseologie.* 2011;31(4):281–90.
7. Agnelli G et al. PROTECT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2009;10(10):943–9.
8. Agnelli G et al. for the SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(7):601–9.
9. Khorana AA et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111(10):4902–7.
10. Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.). Rote Liste® 2012. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt am Main, 2012.
11. Prommer E. Management of bleeding in the terminally ill patient. *Hematology.* 2005;10(3):167–75.
12. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete Auflage. Deutscher Ärzteverlag 2009. (www.baek.de/haemotherapie)
13. Green D, Kwaan HC (Hrsg.). Coagulation in cancer. New York: Springer; 2009.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Axel Matzdorff
Caritasklinikum Saarbrücken, St. Theresia
Rheinstrasse 2, 66113 Saarbrücken
E-Mail: a.matzdorff@caritasklinikum.de

Für die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) ASORS im Internet: www.asors.de